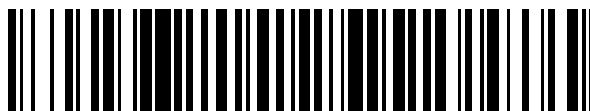


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 829 270**

51 Int. Cl.:

C07D 213/85

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2017** **PCT/EP2017/059882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017** **WO17191000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2017** **E 17724498 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020** **EP 3458443**

54 Título: **Derivados de sulfonamida aromáticos**

30 Prioridad:

03.05.2016 EP 16167996

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

31.05.2021

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**WERNER, STEFAN;
MESCH, STEFANIE;
CLEVE, ARWED;
BRÄUER, NICO;
HERBERT, SIMON, ANTHONY;
KOCH, MARKUS;
DAHLLÖF, HENRIK;
OSMERS, MAREN;
HARDAKER, ELIZABETH y
LISHCHYNSKYI, ANTON**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 829 270 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida aromáticos

Campo de aplicación de la invención

La invención se relaciona con sulfonamidas aromáticas sustituidas de fórmula (I) como se describe y se define en el presente documento, con composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad. La presente invención, como se describe y se define en el presente documento, se relaciona con composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un principio activo que es un antagonista o un modulador alostérico negativo de P2X4. También, con el uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular en mamíferos, tales como a título enunciativo no taxativo, enfermedades asociadas con dolor, o para el tratamiento o profilaxis de dolor o daño neuronal e inflamación en el cerebro o cordón espinal o síndromes de artritis o espondilitis (agudos o crónicos), dolor inducido por inflamación, dolor neuropático, dolor pélvico, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con endometriosis así como también endometriosis como tal, cáncer como tal, esclerosis múltiple como tal, daño al cordón espinal o por isquemia de cerebro como tal, como único agente o en combinación con otros principios activos.

Antecedentes de la invención

El dolor inflamatorio crónico tal como en, a título enunciativo no taxativo, las condiciones de endometriosis y adenomiosis, surge como una consecuencia de las respuestas inflamatorias llevadas a cabo por el sistema inmunológico después de un daño tisular o muerte celular local, y en general persiste mucho tiempo después de que el daño inicial se ha curado. Debido al gran porcentaje de pacientes con enfermedades inflamatorias que no responden en forma adecuada a los tratamientos o fármacos analgésicos antiinflamatorios disponibles en la actualidad, o que sufren de efectos secundarios intolerables, es necesaria la investigación de tratamientos alternativos para las afecciones / trastornos inflamatorios.

La adenosina trifosfato o ATP es ampliamente reconocido como un importante neurotransmisor que posee varios roles fisiológicos y patofisiológicos actuando a través de diferentes subtipos de receptores purinérgicos (Burnstock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burnstock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274). Hasta la fecha, se han clonado siete miembros de la familia P2X, que comprenden P2X1-7 (Burnstock 2013, Front Cell Neurosci 7:227). El receptor P2X4 es un canal iónico activado por ligando que se expresa en una variedad de tipos celulares ampliamente conocidos por estar implicados en procedimientos inflamatorios/inmunológicos que incluyen específicamente monocitos, macrófagos, mastocitos y células de la microglia (Wang y col., 2004, BMC Immunol 5:16; Brone y col., 2007 Immunol Lett 113:83-89). Se sabe que la activación de P2X4 por el ATP extracelular, entre otras cosas, conduce a la liberación de citoquinas y prostaglandinas proinflamatorias (PGE2) (Bo y col., 2003 Cell Tissue Res 313:159-165; Ullmann y col., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300; de Ribero Vaccari y col., 2012, J Neurosci 32:3058-3066). Numerosas líneas de evidencia de la literatura usando modelos animales han asociado al receptor P2X4 con la nocicepción y el dolor. Los ratones que carecen del receptor P2X4 no desarrollan hipersensibilidad al dolor en respuesta a numerosas situaciones inflamatorias tales como adyuvante completo de Freund, carragenano o formalina (Ullmann y col., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300). Además, los ratones que carecen de P2X4R no desarrollan alodinia mecánica después de un daño de los nervios periféricos, lo que indica un importante rol para el P2X4 también en afecciones de dolor neuropático (Tsuda y col., 2009, Mol Pain 5:28; Ullmann y col., 2008, J Neurosci 28:11263-11268). Además del rol prominente de P2X4 en las enfermedades agudas o crónicas relacionadas con el dolor (Trang and Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628; Burnstock, 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40), el P2X4 se considera como un mediador críticamente importante de las enfermedades inflamatorias tales como, enfermedades respiratorias (por ejemplo asma, EPOC), enfermedades pulmonares incluyendo fibrosis, cáncer y aterosclerosis (Burnstock y col., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

EP 2 597 088 A1 describe antagonistas del receptor P2X4 y en particular a un derivado de diazepina de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho documento además desveló el uso de los derivados de diazepina antagonistas del receptor P2X4 representados por la fórmula (I), (II), (III), o sus sales farmacológicamente aceptables, los cuales muestran antagonismo para el receptor P2X4, siendo eficaces como agentes para la prevención o tratamiento de dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático. Con mayor detalle, EP 2 597 088 A1 describe a antagonistas del receptor P2X4 que son eficaces como agentes preventivos o terapéuticos para el dolor causado por diversos cánceres, neuritis diabética, enfermedades virales tales como herpes, y osteoartritis. El agente preventivo o terapéutico de acuerdo a EP 2 597 088 A1 también se puede usar en combinación con otros agentes tales como analgésicos opioides (por ejemplo, morfina, fentanilo), inhibidores de canal de sodio (por ejemplo, novocaína, lidocaína), o NSAID (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno). El antagonista del receptor P2X4 usado contra el dolor causado por cánceres también se puede usar en combinación con un carcinostático tal como un quimioterapéutico. Además, los antagonistas del receptor P2X4 y su uso se desvelan en WO2013105608, WO2015005467 y WO2015005468.

"Discovery and characterization of novel, potent and selective P2X4 receptor antagonists for the treatment of pain" se presentó en el Society for Neuroscience Annual Meeting 2014 (Carrie A Bowen y col.; póster N. 241.1). Dicho póster describe los procedimientos para identificar antagonistas de molécula pequeña nuevos, potentes y selectivos que inhiben a P2X4 a través de distintas especies, y para evaluar los compuestos seleccionados en modelos

experimentales de dolor neuropático e inflamatorio. En particular se describieron un procedimiento de cribado basado en Flupr para P2X4R de humano, rata, y ratón, un ensayo electrofisiológico para P2X4R humano, un modelo adecuado de neuropatía en ratón y un modelo de inflamación en ratón.

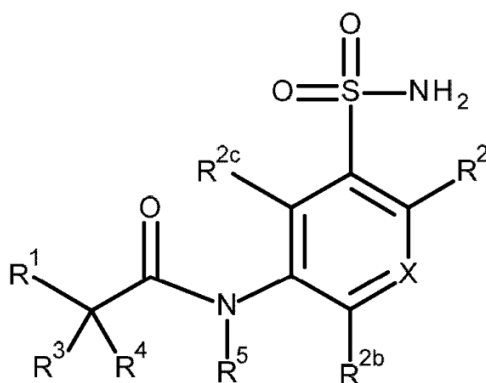
WO2015/088564 y WO2015/088565 proveen compuestos moduladores del receptor P2X4, procedimientos para su síntesis, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y procedimientos para su uso. Dichos compuestos moduladores del receptor P2X4 son útiles para el tratamiento, prevención, y/o manejo de diversos trastornos, incluyendo, a título enunciativo no taxativo, dolor crónico, neuropatía, enfermedades inflamatorias y trastornos del sistema nervioso central.

No existe una referencia en el estado de la técnica acerca de sulfonamidas aromáticas sustituidas de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento, ni acerca del uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, particularmente acerca del uso de las sulfonamidas aromáticas sustituidas de fórmula general (I) para el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con dolor, o para el tratamiento o profilaxis de síndromes de dolor (agudos y crónicos), dolor inducido por inflamación, dolor neuropático, dolor pélvico, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con endometriosis así como también endometriosis como tal, cáncer como tal, y enfermedades proliferativas como tal, como endometriosis, como agente único o en combinación con otros principios activos.

Por lo tanto, los inhibidores de P2X4 de la presente invención representan compuestos valiosos que podrían complementar opciones terapéuticas ya sea como agentes individuales o bien en combinación con otros fármacos.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

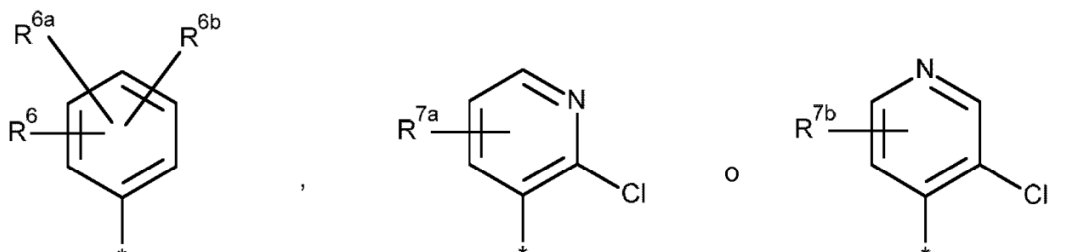


(I)

en la que:

X representa C-R^{2a} o N;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo o heteroarilo, en las que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en

cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

R^{2b} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

5 R^{2c} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂, en la que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

10 R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS₂;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

15 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-; o

20 R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

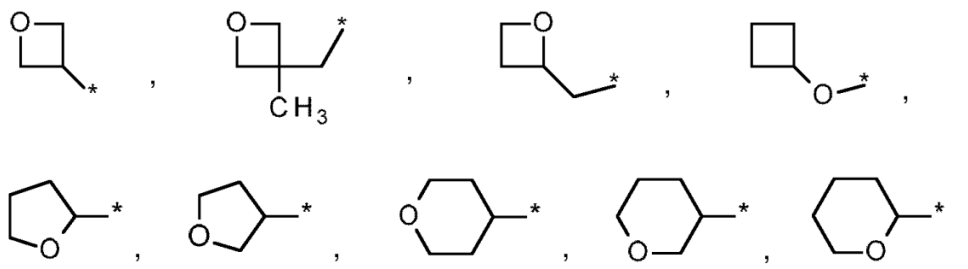
R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, C₁-C₄-alcoxi-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

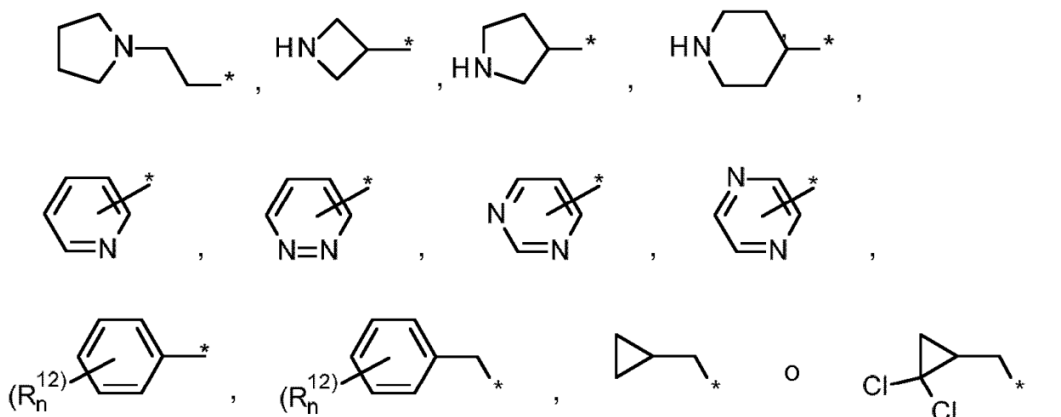
25 R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o

30 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en el que R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

35 R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,





en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{12} representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidrohaloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, (haloalcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -;

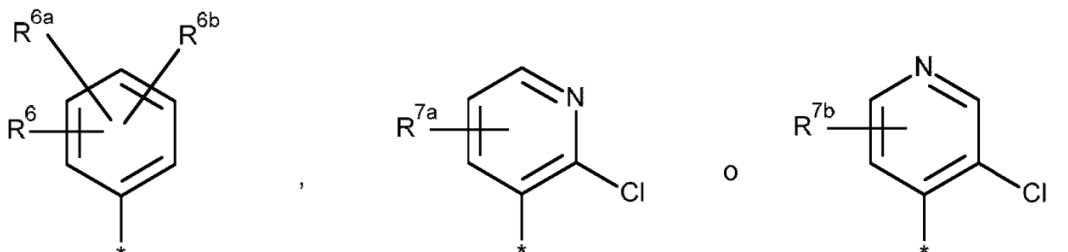
n representa 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En otra forma de realización la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), en la cual:

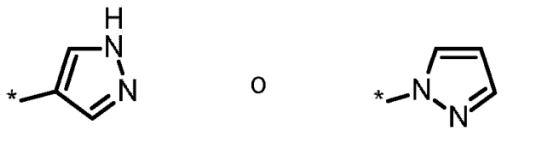
X representa $C-R^{2a}$ o N ;

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

R^{2b} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

R^{2c} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 , en la que no menos que uno de R^{2a} , R^{2b} y

R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

10 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-; o

15 R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

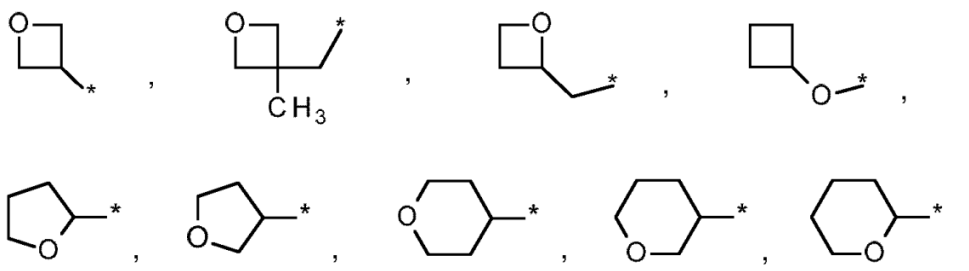
R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

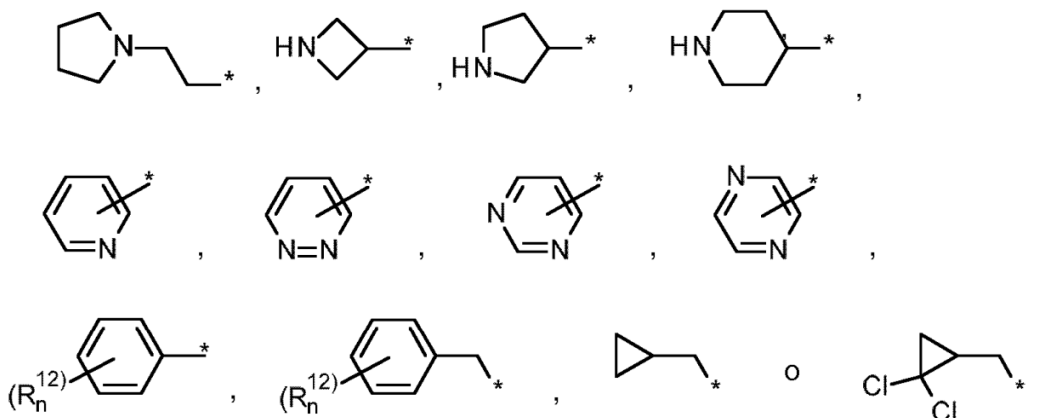
R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

20 R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o
juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en la cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente
25 sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

30 R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,





en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

5 R^{12} representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, (haloalcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -;

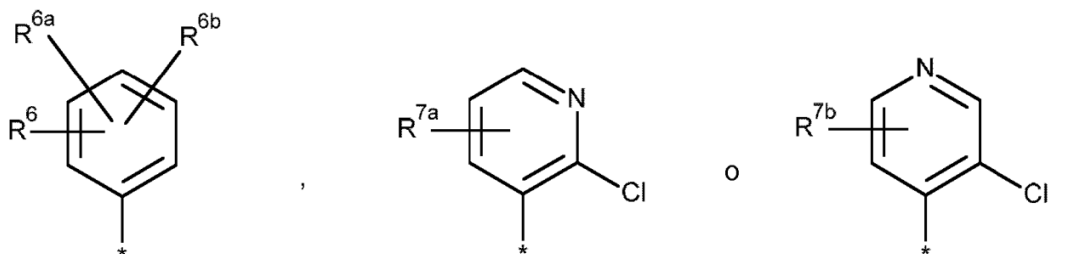
n representa 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), en la cual:

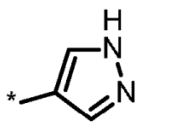
X representa $C-R^{2a}$ o N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 R^2 representa



20 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

R^{2a} representa hidrógeno, flúor, cloro o ciano;

R^{2b} representa hidrógeno, flúor o cloro;

R^{2c} representa hidrógeno, flúor o cloro; en el que no menos que uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor o OH;

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

5 R⁶ representa flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

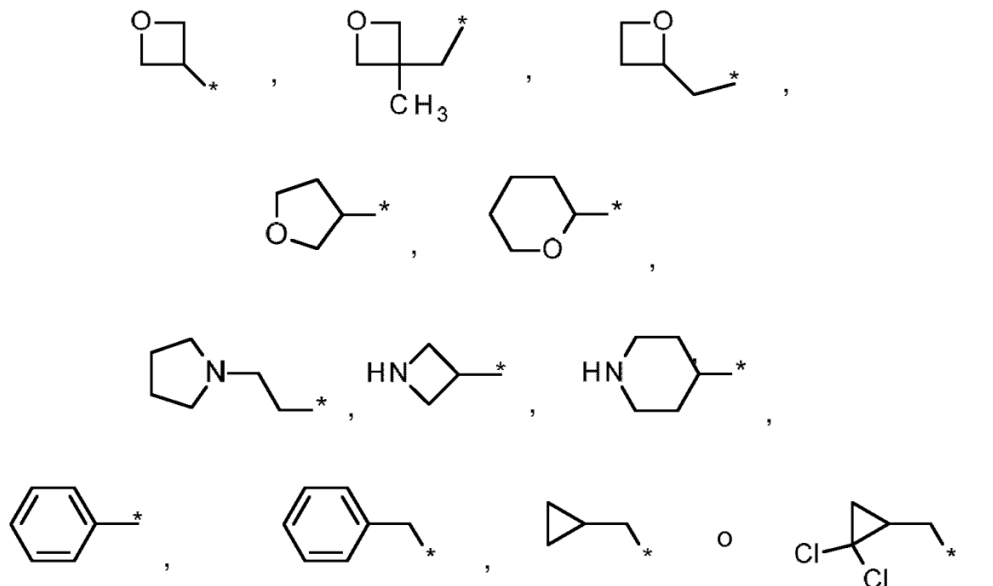
R^{6a} hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo o metoxi;

R^{6b} hidrógeno o flúor;

R^{7a} y R^{7b} representan hidrógeno;

10 R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, ciano, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxialquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₃)-etilo-, trifluorometoxi-etilo-, F₂CH-CH₂-NH-CH₂-, H₃C-C(O)-, H₃C-CH₂-O-C(O)-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre ciclopropilo,



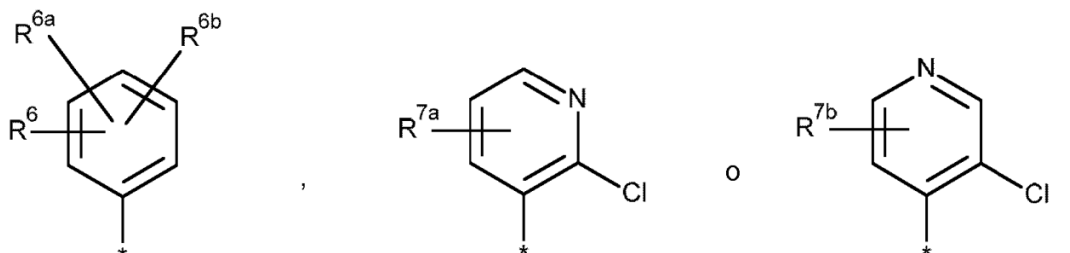
15 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con un compuesto de fórmula (I), en la cual:

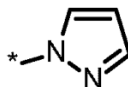
X representa C-R^{2a} o N;

20 R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa



5 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

R^{2a} representa hidrógeno, flúor, cloro o ciano;

R^{2b} representa hidrógeno, flúor o cloro;

10 R^{2c} representa hidrógeno, flúor o cloro; en el que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor o metilo;

R⁵ representa hidrógeno o metilo;

15 R⁶ representa flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₃, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo o metoxi;

R^{6b} hidrógeno o flúor;

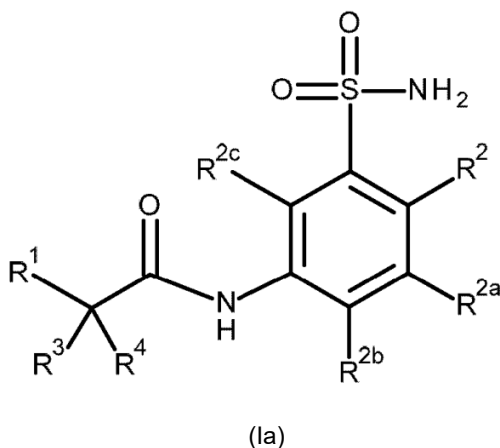
R^{7a} y R^{7b} representan hidrógeno;

20 R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxipropilo, alcoxi C₁-C₃, metoxi-etilo-, F₂CH-CH₂-NH-CH₂-, F₂CH-CH₂-NH-, H₃C-C(O)-, H₃C-CH₂-O-C(O)- o H₃C-S-;

R^{11a} representa ciclopropilo; piridilo o pirazinilo,

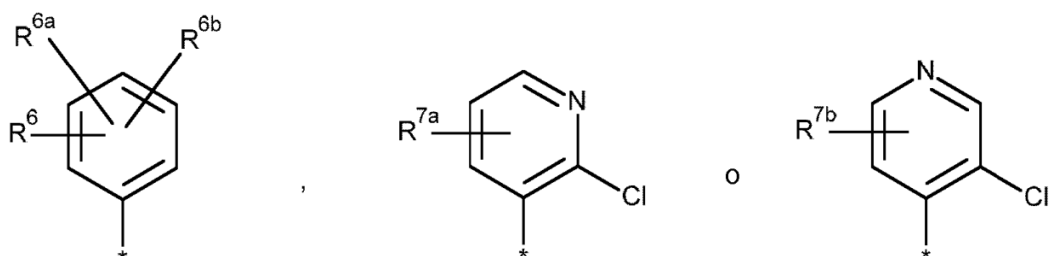
25 o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un segundo aspecto, la invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (Ia),



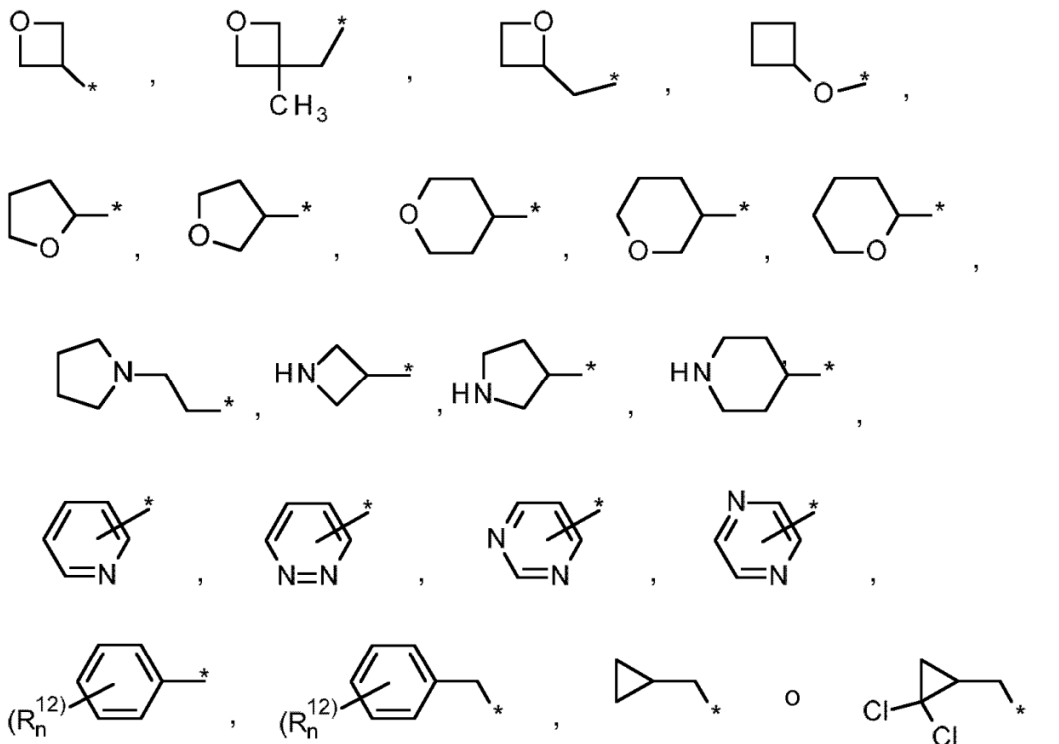
en la cual:

30 R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

- 5 R^2 representa fenilo o heteroarilo, en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;
- 10 R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;
- R^{2b} representa hidrógeno o halógeno;
- R^{2c} representa hidrógeno o halógeno; en el que no menos que uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;
- R^3 representa hidrógeno o flúor;
- R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;
- 15 R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 o F_3CS- ;
- R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente
- 20 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N-$, $R^8-C(O)-NH-$, $R^8-C(O)-$, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}N-C(O)-$ o (alquil C_1-C_4)- SO_2- ;
- R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N-$, $R^8-C(O)-NH-$, $R^8-C(O)-$, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}N-C(O)-$ o (alquil C_1-C_4)- SO_2- ; o
- R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ u $-O-CH_2-CH_2-O-$;
- 25 R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 ;
- R^8 representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o haloalquilo C_1-C_4 ;
- 30 R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 o $(CH_3)_2N$ -alquilo C_1-C_4 o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en la cual R^a representa un grupo alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- 35 R^{11} representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)-(alquil C_1-C_4)-, (haloalcoxi C_1-C_4)-(alquil C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -(alquil C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N-$, $R^8-C(O)-NH-$, $R^8-C(O)-$, $R^8-O-C(O)-$, $R^9R^{10}N-C(O)-$, (alquil C_1-C_4)-S- o (alquil C_1-C_4)- SO_2- ;
- R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C_3-C_6 , morfolino,



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

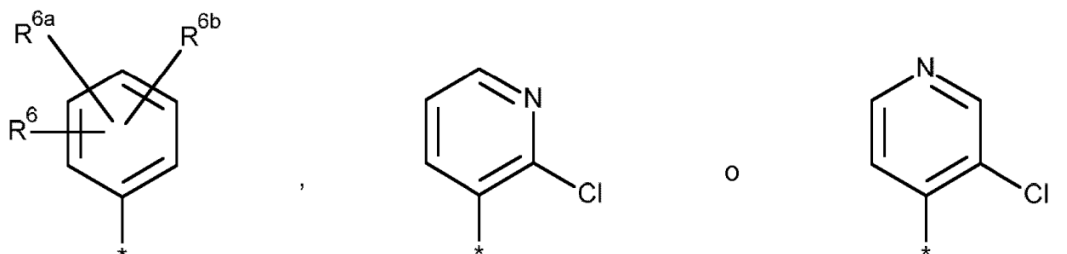
R^{12} representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1 - C_4 , alqueno C_2 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , hidroxialquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , haloalcoxi C_1 - C_4 , (alcoxi C_1 - C_4)-(alquil C_2 - C_4)-, (haloalcoxi C_1 - C_4)-(alquil C_2 - C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1 - C_4)- SO_2 -;

n representa 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (Ia), anteriormente, en la cual:

R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 R^2 representa fenilo o heteroarilo, en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o

están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

20 R^{2a} representa hidrógeno, cloro o ciano;

R^{2b} representa hidrógeno o flúor;

R^{2c} representa hidrógeno o flúor; en el que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

5 R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

10 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

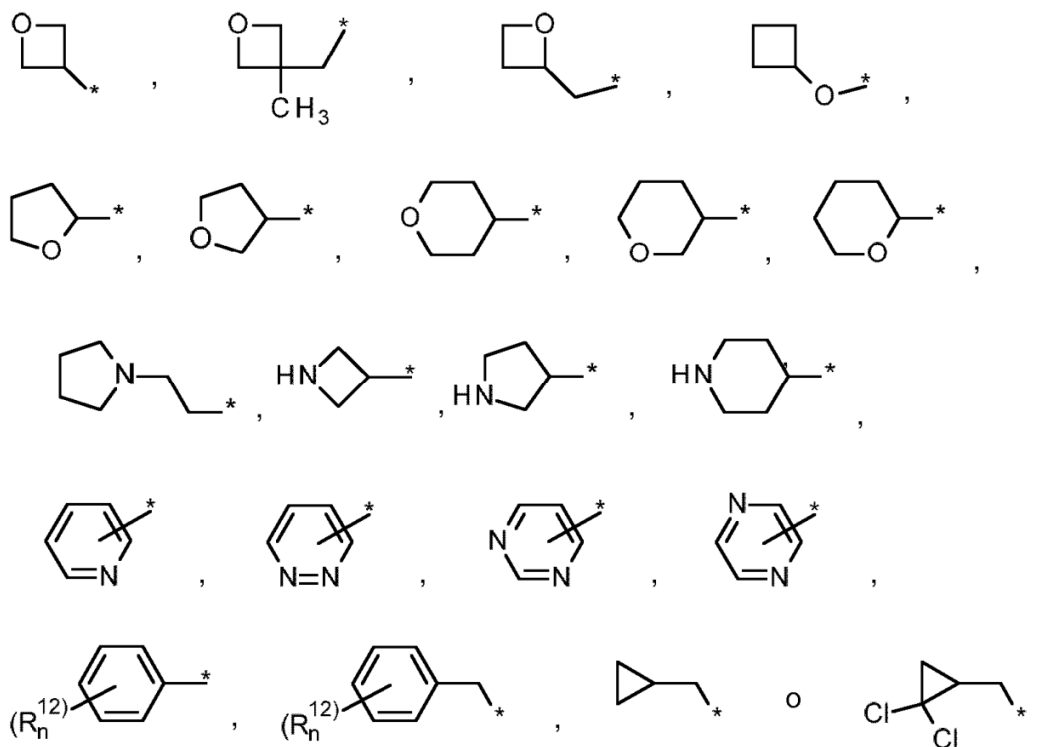
R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆;

15 R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros;

20 R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

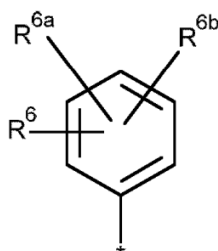
25 R¹² representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄;

n representa 0 o 1;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5 En un cuarto aspecto, la invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (Ia), anteriormente, en la cual:

R¹ representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

10 R² representa fenilo o heteroarilo, en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

R^{2a} representa hidrógeno, cloro o ciano;

15 R^{2b} representa hidrógeno o flúor;

R^{2c} representa hidrógeno o flúor; en el que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁶ representa halógeno, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

20 R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

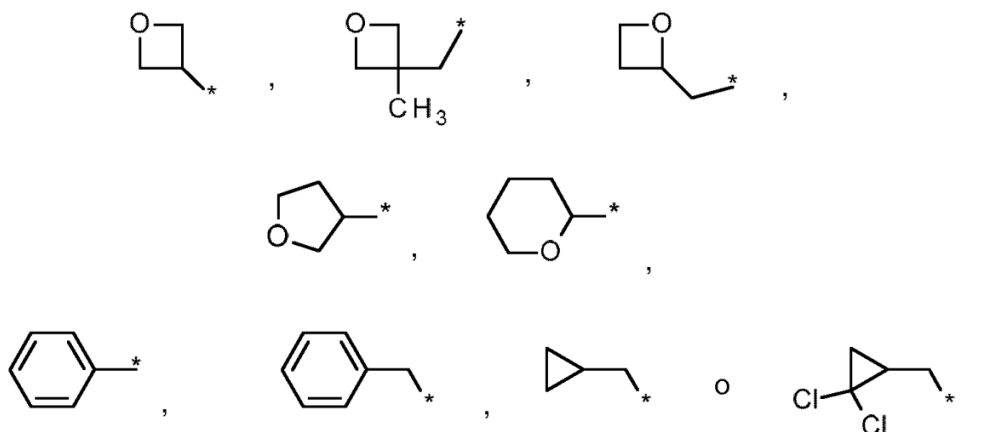
R^{6b} hidrógeno o flúor;

R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, metilo o etilo;

25 R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₃)-etilo-, metoxi-etilo-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)- o R⁹R¹⁰N-C(O)-;

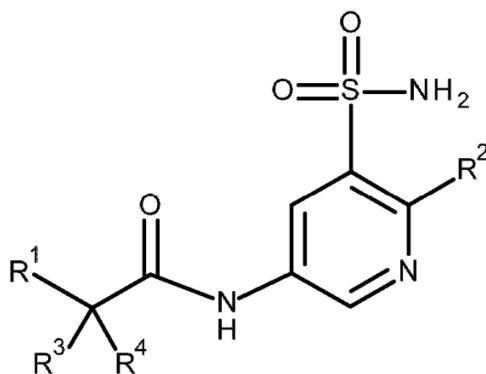
30 R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₅,



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

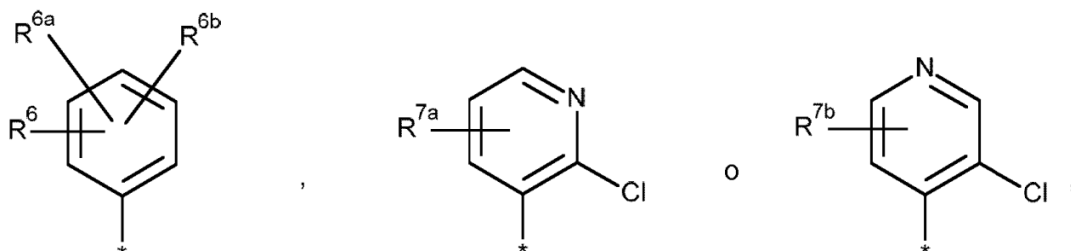
- 5 En un quinto aspecto, la invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (Ib)



(Ib)

en la cual:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo o heteroarilo,
en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹,
 en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o
 están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en
 cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que
 representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

5 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

10 R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

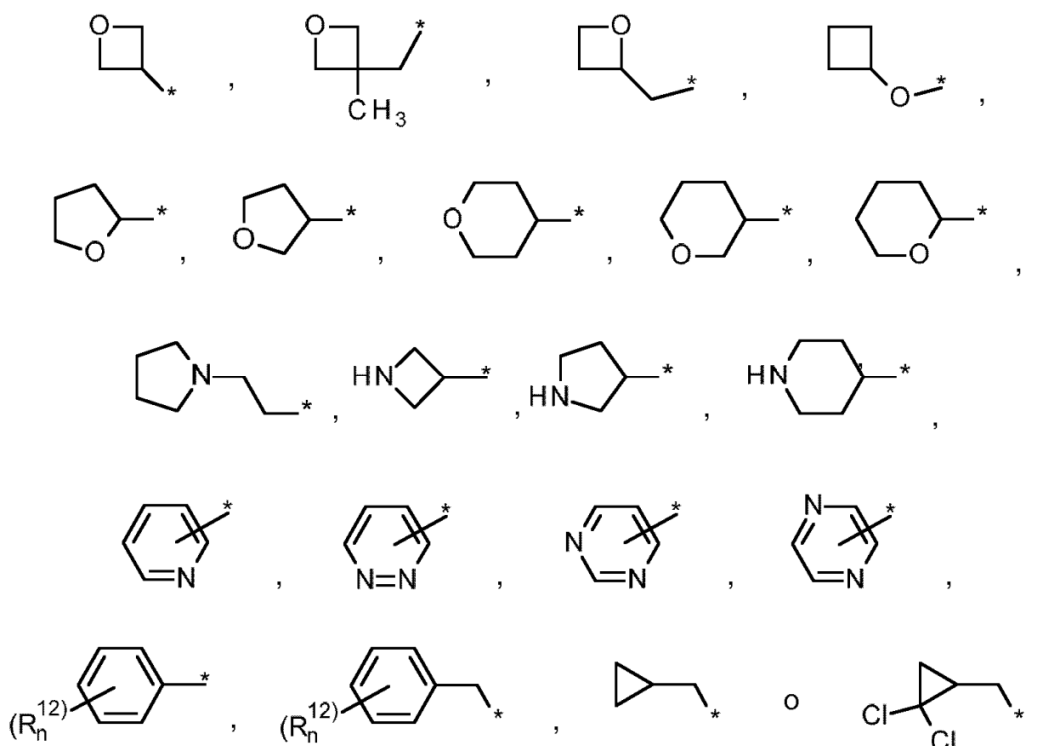
R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

15 R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

20 R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en la cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;

25 R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

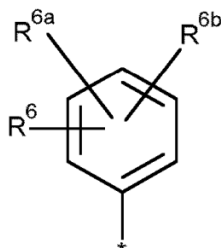
R¹² representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

5 n representa 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En un sexto aspecto, la invención se refiere en particular a compuestos de fórmula (Ib), anteriormente, en la cual:

10 R¹ representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa heteroarilo, en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido una vez con R¹¹;

15 R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁶ representa halógeno;

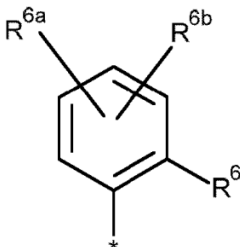
R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

20 o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las cuales:

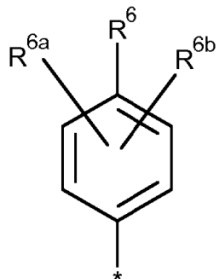
R¹ representa



25 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, C₁-C₄-alcoxi o haloalcoxi C₁-C₄;
R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente
30 R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;
R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-.

De acuerdo con una alternativa adicional la invención se refiere a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las cuales:

R¹ representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

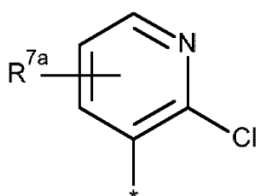
R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄; R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

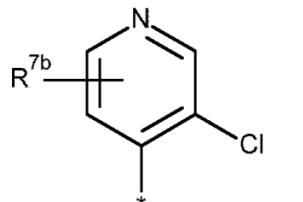
R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, e las que:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



o



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, difluorometilo o trifluorometilo.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

R² representa fenilo,

en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros.

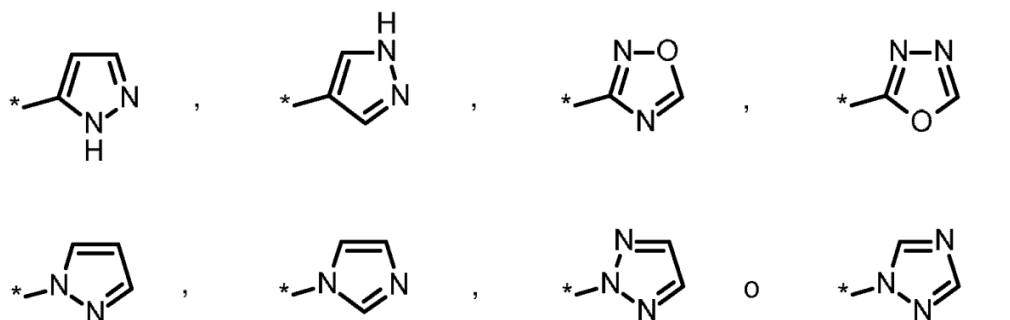
En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

R² representa heteroarilo monocíclico de 5 miembros,

en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

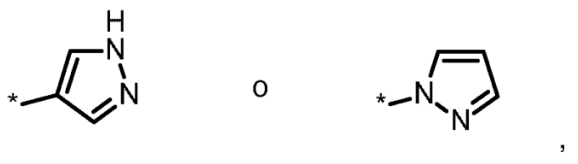
R² representa un grupo seleccionado entre:



5 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

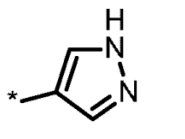
R² representa un grupo seleccionado entre:



10 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

15 En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

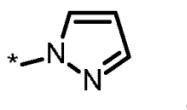
R² representa



20 en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

25 R² representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes

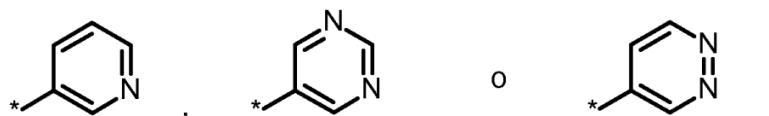
entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

- 5 R^2 representa heteroarilo monocíclico de 6 miembros, en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

10 En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



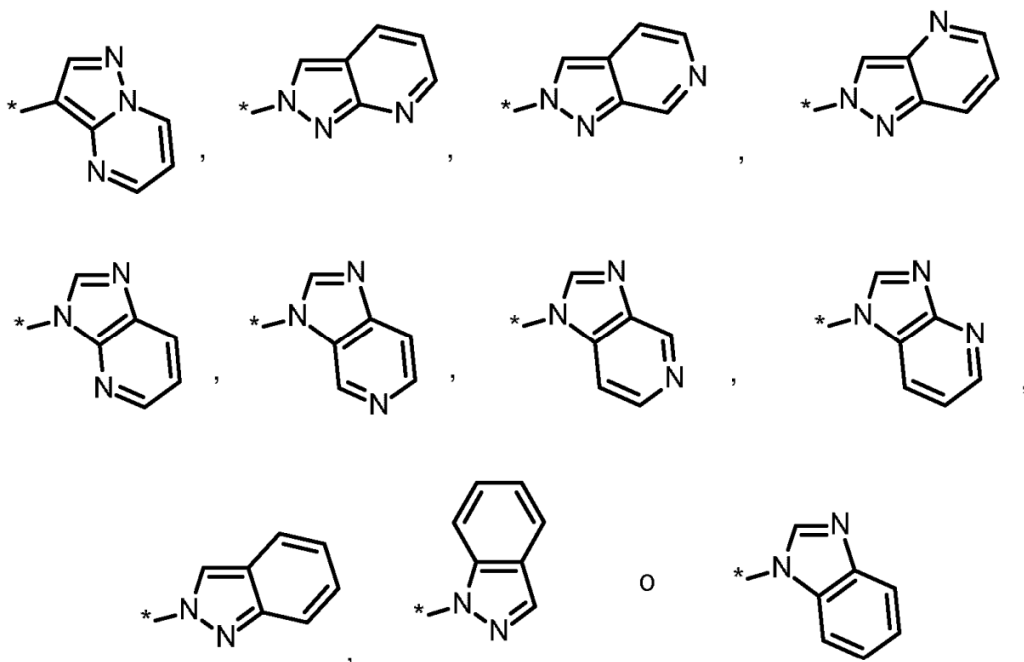
- 15 en las que dichos grupos están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

- 20 R^2 representa heteroarilo bicíclico condensado en [5.6], en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

En particular la invención se refiere además a compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en las que:

R^2 representa un grupo seleccionado entre:



25

en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se

describe anteriormente son aquellos en la cual:

R³ representa hidrógeno; y

R⁴ representa hidrógeno, metilo o OH.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente son aquellos en la cual:

R³ representa hidrógeno; y

R⁴ representa hidrógeno.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente son aquellos en la cual:

R³ representa flúor; y

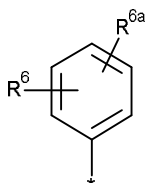
R⁴ representa flúor.

De acuerdo con un aspecto más particular de la presente invención, los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente son aquellos en la cual:

R⁵ representa hidrógeno.

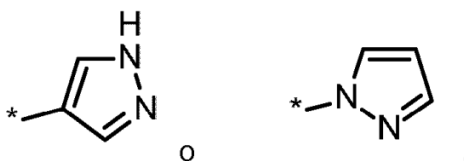
De acuerdo con una forma particular adicional de la invención, los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellos en las cuales:

R¹ representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y R⁶, R^{6a} representan en forma independiente entre sí flúor, cloro o hidrógeno;

R² representa



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

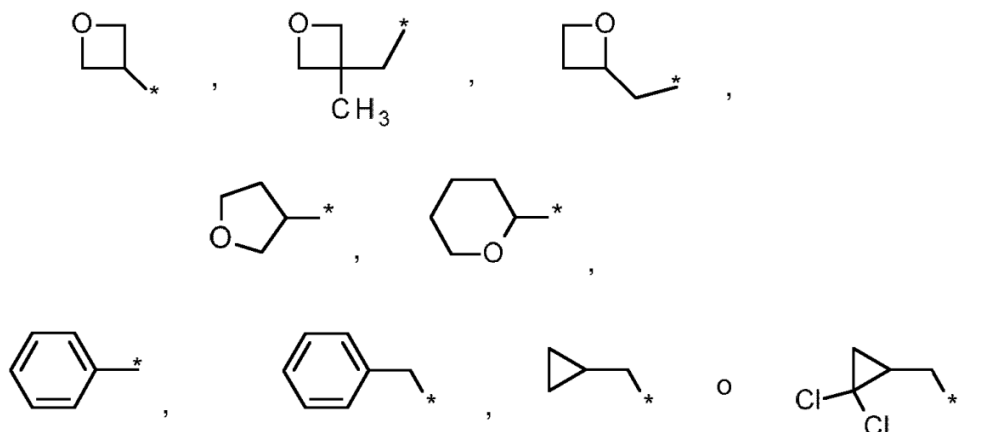
R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} representan hidrógeno;

R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno;

R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₂ o ciclopropilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 miembros;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₃)-etilo-, metoxi-etilo-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)- o R⁹R¹⁰N-C(O)-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₅,

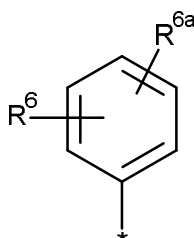


en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

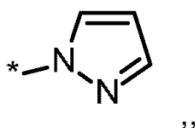
- 5 De acuerdo con una forma particular adicional de la invención, los compuestos de fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellos en las cuales:

R¹ representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y R⁶, R^{6a} representan en forma independiente entre sí flúor, cloro o hidrógeno;

R² representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} representan hidrógeno;

R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno;

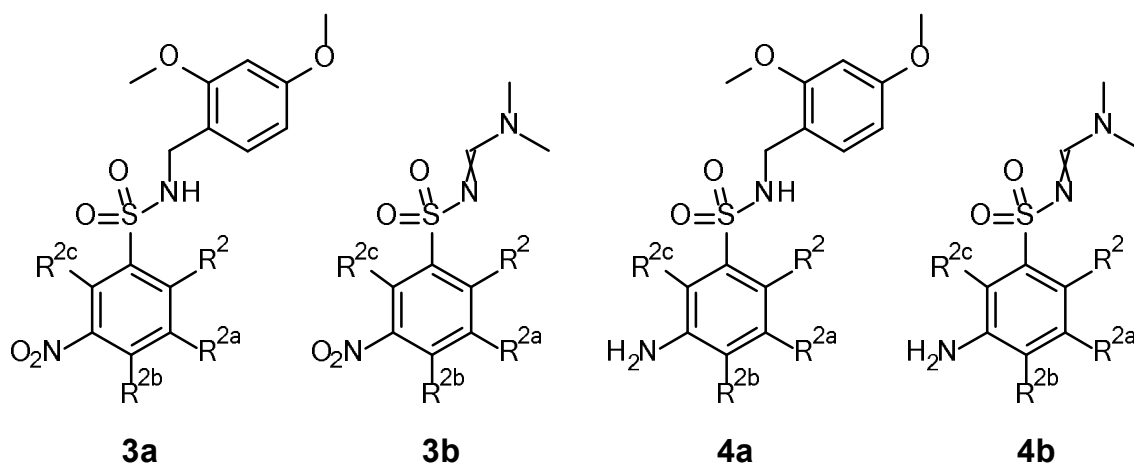
R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dichos compuestos, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto de la invención está constituido por compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) como se describe en los ejemplos, caracterizados por sus nombres en los títulos y sus estructuras así como también las subcombinaciones de todos los residuos desvelados específicamente en los compuestos de los ejemplos.

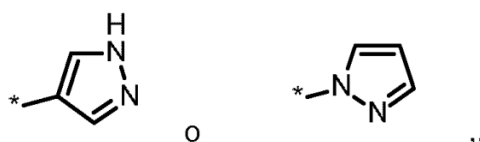
Otro aspecto de la presente invención está constituido por intermedios de acuerdo con las fórmulas **3a**, **3b**, **4a** y **4b**



en las que R^2 , R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} son como se definen en la descripción y las reivindicaciones de esta invención.

En una forma de realización particular de la presente invención, en las fórmulas **3a**, **3b**, **4a** y **4b** los grupos R^2 , R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se definen de la siguiente manera:

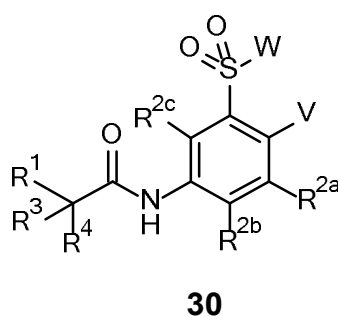
5 R^2 representa



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí;

10 R^{2a} , R^{2b} , y R^{2c} representan hidrógeno.

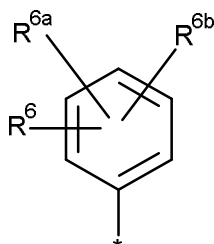
Además la presente invención se refiere a intermedios de acuerdo con la fórmula **30**



15 en la que R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^3 y R^4 son como se definen en la descripción y las reivindicaciones de esta invención, W representa un grupo amino que está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, (dimetilamino)metileno o 2,4-dimetoxibencilo) y V representa cloro o bromo.

En una forma de realización particular de la presente invención, los grupos de la fórmula **30** se definen de la siguiente manera:

R^1 representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-.

R^{2a}, R^{2b}, y R^{2c} representan hidrógeno;

R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

Los intermediarios específicos para la síntesis de compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de acuerdo con la presente invención son:

- 1 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 2 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-flúor-5-nitrobencensulfonamida
- 3 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
- 4 2-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 5 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 6 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 7 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida
- 8 2-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 9 2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 10 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
- 11 5-Amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
- 12 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida
- 13 5-Amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
- 14 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-bencensulfonamida
- 15 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
- 16 N-{4-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
- 17 2-Cloro-N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida
- 18 N-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida
- 19 5-Amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida
- 20 2-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida
- 21 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilen]-bencensulfonamida
- 22 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-4-[4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
- 23 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
- 24 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 25 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 26 2-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 27 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 28 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 29 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)bencensulfonamida
- 30 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)bencensulfonamida
- 31 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)bencensulfonamida
- 32 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida
- 33 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 35 2-[4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-bencensulfonamida
- 36 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida
- 37 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
- 38 2-[4-(2,2-Difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 39 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
- 42 2-(4-[(2,2-Difluoroetil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida

- 43 (2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo
 44 {1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1H-pirazol-4-il)metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo
 45 2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo
 5 46 2-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 47 2-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-N'-hidroxi-4-nitrobencencarboximidamida
 48 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonamida
 49 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida
 50 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
 10 51 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida
 52 2-(2-Clorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 53 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}acetamida
 54 2-(2-Clorofenil)-N-{4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil}acetamida
 15 56 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida
 57 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida
 58 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 59 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 20 61 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 62 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil}acetamida
 63 N-{4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 64 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 66 2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida
 25 67 2-(Bencilsulfanil)-4-nitro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida
 68 2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol
 69 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida
 70 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida
 71 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 30 72 2-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 73 5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
 74 N-{4-Bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida
 76 2-Bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida
 77 5-Amino-2-bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida
 35 78 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida
 79 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 80 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida
 81 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}acetamida
 82 4-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida
 40 83 5-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 84 5-Amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida
 85 5-Amino-2-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 86 5-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 87 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 45 88 5-Amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 89 5-Amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 90 5-Amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)bencensulfonamida
 91 5-Amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencensulfonamida
 92 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-bencensulfonamida
 50 93 5-Amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 94 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 95 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
 97 5-Bromo-2-cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 98 2-Cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida
 55 99 2-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenil-metiliden)amino]piridin-3-sulfonamida
 100 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 101 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida
 102 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida
 103 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida
 60 104 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida
 105 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil}acetamida
 106 5-Amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]-bencensulfonamida
 107 2-[4-(Difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitro-bencensulfonamida
 65 108 5-Amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 109 5-Amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida

- 110 5-Amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida
 111 5-Amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-(4-fluor-1H-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida
 112 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-sulfonamida
 113 1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo
 114 N-(4-Bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 115 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 116 N-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida
 117 N-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida
 118 2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 119 5-Amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida
 120 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
 121 ácido 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxílico
 122 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo
 123 [1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo
 124 N-{4-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida
 125 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida
 126 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida
 127 (±)-N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida
 128 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)
 129 N-(4-[4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 130 N-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina
 131 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
 132 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida
 133 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 134 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)acetamida
 135 N-(3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 138 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
 139 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida
 140 N-(3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 141 2-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 142 2-(2-Clorofenil)-N-(4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida
 143 5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol
 144 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencensulfonamida
 145 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil)acetamida
 146 2-(Bencilsulfanil)-N'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida
 147 2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol
 148 2-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 149 2-(2-Clorofenil)-N-(4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida
 150 N-(4-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 151 5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol
 152 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonamida
 153 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida
 154 N-(3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 155 N-(3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(4-metilfenil)acetamida
 156 3-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo
 157 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil)-4-(1H-pirrol-3-il)fenil)acetamida
 158 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil)-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil)acetamida
 159 2-(2-Clorofenil)-N-(4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil)fenil)acetamida

Otro aspecto de la invención se relaciona con el uso de cualquiera de los intermedios que se describen en el presente documento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Los intermedios preferidos son los Ejemplos de Intermedios que se desvelan más adelante.

Un aspecto adicional de la invención son los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) que están presentes como sus sales.

Ha de comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación, dentro de cualquier forma

de realización o aspecto de la presente invención, de compuestos de fórmula general (I), (Ia) y (Ib) anteriormente.

Más en particular, la presente invención abarca a compuestos de fórmula general (I), (Ia) y (Ib) los cuales se desvelan en la Sección de Ejemplos de este documento, infra.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca procedimientos para preparar compuestos de la presente invención, dichos procedimientos comprenden los pasos como se describen en la Sección Experimental de la presente documentación.

Otra forma de realización de la invención son compuestos de acuerdo a las reivindicaciones tal como se desvelan en la Sección de Reivindicaciones en la que las definiciones están limitadas de acuerdo a las definiciones preferidas o más preferidas, como se desvelan más adelante, o los residuos específicamente desvelados de los compuestos ejemplificativos y las subcombinaciones de los mismos.

Definiciones

Los constituyentes que están sustituidos de manera opcional como se indica en el presente documento, se pueden sustituir, a menos que se indique de una manera diferente, una o más veces, en forma independiente entre sí en cualquier posición posible. Cuando alguna variable está presente más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente. Por ejemplo, cuando R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X y/o Y están presentes más de una vez en cualquier compuesto de fórmula (I), cada definición de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , X e Y es independiente.

Si un constituyente está compuesto por más de una parte, por ejemplo alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_4 , la posición de un posible sustituyente puede ser en cualquiera de estas partes en cualquier posición adecuada. Un guión al comienzo del constituyente marca el punto de unión con el resto de la molécula. Si se sustituye un anillo, el sustituyente puede estar en cualquier posición adecuada del anillo, también sobre un átomo anular de nitrógeno, si fuese adecuado.

Más aún, un constituyente compuesto por más de una parte y que comprende varios residuos químicos, por ejemplo alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_4 o fenil-alquilo C_1 - C_4 , debe leerse de izquierda a derecha con el punto de unión al resto de la molécula en la última parte (en el ejemplo que se menciona precedentemente, en el residuo de alquilo C_1 - C_4)

La expresión "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye a "que consiste en".

En la descripción se usa la frase "como se mencionó precedentemente" o "mencionado precedentemente" para hacer referencia a cualquiera de las divulgaciones hechas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas precedentes.

El término "adecuado" en el sentido de la invención significa químicamente posible de hacer mediante los procedimientos que están dentro del conocimiento de una persona con experiencia en la materia.

Los términos tal como se mencionan en el presente texto preferentemente tienen los siguientes significados:

El término "halógeno", "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" designa a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o cloro.

La expresión "alquilo C_1 - C_4 " preferentemente designa a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, en particular de 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C_1 - C_3 "), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

La expresión "haloalquilo C_1 - C_4 " preferentemente designa a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en la cual el término "alquilo C_1 - C_4 " está definido anteriormente, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, en forma idéntica o bien en forma diferente, es decir un átomo de halógeno que es independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C_1 - C_4 es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$.

La expresión "alcoxi C_1 - C_4 " preferentemente designa a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula $-O$ -alquilo, en la cual el término "alquilo" está definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, iso-propoxilo, n-butoxilo, iso-butoxilo, *terc*-butoxilo o sec-butoxilo, o un isómero de los mismos.

La expresión "haloalcoxi C_1 - C_4 " preferentemente designa a un grupo alcoxi C_1 - C_4 lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en la cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, en forma idéntica o bien en forma diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C_1 - C_4 es, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, u $-OCH_2CF_3$.

La expresión "hidroxialquilo C_1 - C_4 " designa a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en la cual el término "alquilo C_1 - C_4 " está definido anteriormente, y en la cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxilo, por ejemplo un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-

hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 1-hidroxi-2-metil-propilo.

La expresión "alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄" preferentemente designa a un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en la cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o bien en forma diferente, por un grupo alcoxi C₁-C₄, como se define anteriormente, por ejemplo un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, *tert*-butoxialquilo o sec-butoxialquilo, en la cual la expresión "alquilo C₁-C₄" está definido anteriormente, o un isómero de los mismos.

La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" designa a un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₆"). Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico.

La expresión "heterocicloalquilo de entre 4 y 6 miembros" o "anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros", designa a un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se seleccionan de C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR^a, en la cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; en la cual es posible para dicho grupo heterocicloalquilo estar unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

Particularmente, dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que se mencionaron precedentemente que contienen heteroátomos (un "heterocicloalquilo de entre 5 y 6 miembros").

Particularmente, sin estar limitados a ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como azetidino, oxetano, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, pirrolino, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropirano, piperidino, morfolino, ditiano, tiomorfolino, piperazino, o tritiano, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo fusionado.

El término "heteroarilo" se interpreta como preferentemente designando a un sistema de anillo aromático monovalente, monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos anulares (un grupo "heteroarilo" de entre 5 y 14 miembros), en particular 5, 6, 9 o 10 átomos anulares, y el cual contiene por lo menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, en la cual dicho átomo es uno tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Además dicho sistema anular puede estar benzocondensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo, y venzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo; o piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo; o azocinilo, indolizino, purinilo, y benzo derivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepinilo.

En general, y a menos que se indique otra cosa diferente, los radicales heteroarílicos incluyen a todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algunos ejemplos ilustrativos no restrictivos, el término piridilo incluye a piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo; o el término tienilo incluye a tien-2-ilo y tien-3-ilo. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridilo.

Como se mencionó precedentemente, dicho anillo que contiene átomos de nitrógeno puede estar parcialmente insaturado, es decir el mismo puede contener uno o más dobles enlaces, tales como, sin estar limitados a ello, un anillo 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 4H-[1,3,4]tiadiazinilo, 4,5-dihidrooxazolilo, o 4H-[1,4]tiazinilo, por ejemplo, o el mismo puede estar venzo fusionado, tal como, sin estar limitados a ello, un anillo dihidroisoquinolinilo, por ejemplo.

El término "C₁-C₄", tal como se usa a lo largo de este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₄", "haloalquilo C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₄", o "haloalcoxi C₁-C₄" designa a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono entre 1 y 4, es decir 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Además, ha de comprenderse que dicho término "C₁-C₄" debe interpretarse que incluye a cualquier subrango comprendido dentro del mismo, por ejemplo C₁-C₄, C₂-C₄, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, en particular C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₄" aún más en particular C₁-C₂.

Además, tal como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", tal como se usa a lo largo de este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", designa a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, ha de comprenderse que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse que incluye a cualquier subrango comprendido dentro del mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; en particular C₃-C₆.

El grupo R⁹R¹⁰N-C(O)- incluye, por ejemplo, a -C(O)NH₂, -C(O)N(H)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(H)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₃ o -C(O)N(CH₂CH₃)₂.

El grupo $R^9R^{10}N$ - incluye, por ejemplo, a $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)CH_2CH_3$, y $-N(CH_3)CH_2CH_3$. En el caso de $R^9R^{10}N$ -, cuando R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que los mismos están unidos forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que contiene nitrógeno, en el cual dicho anillo de manera opcional contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, NH, NR^a en la cual R^a representa un grupo alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 , en particular un CH_3 , o S y estando sustituido de manera opcional, entre una y tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo C_1-C_4 , en particular un CH_3 .

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado se reemplaza por una selección dentro del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias del caso, no se vea excedida, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo están permitidas si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

La expresión "sustituido de manera opcional" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o porciones especificadas.

Un sustituyente de sistema anular designa a un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible del sistema anular.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas generales de la presente invención, designa a "uno, dos, tres, cuatro o cinco, en particular uno, dos, tres o cuatro, más en particular uno, dos o tres, incluso más en particular uno o dos".

La invención también incluye a todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención está definida como una en la cual por lo menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que usualmente o predominantemente se halla en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen a los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I e ^{131}I , respectivamente. Ciertas variantes isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las cuales se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^3H ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. El tritio y el carbono-14, es decir, ^{14}C , son isótopos que en particular se prefieren por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede dar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, y por lo tanto se puede preferir en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención en general se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos para las personas con experiencia en la materia, tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen en los ejemplos más adelante, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Cuando en el presente documento se usa la forma en plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, esto también incluye a cualquier compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato o solvato individual, o similares.

Como "compuesto estable" o "estructura estable" se designa a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir durante el aislamiento hasta un grado útil de pureza en una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), resultando en mezclas racémicas en el caso de un único centro asimétrico, en las mezclas diastereoisoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, también puede haber asimetría debido a una rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los sustituyentes de un anillo también pueden estar presentes en forma *cis* o *trans*. Se pretende que todas dichas configuraciones (incluyendo a los enantiómeros y diastereoisómeros), estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las formas separadas, puras o parcialmente purificadas de isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoisoméricas de los compuestos de esta invención. La purificación y separación de dichos materiales se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares conocidas en la materia.

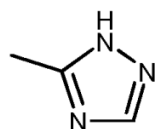
Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo a procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activa o la formación de diastereoisómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y camforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereoisómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos conocidos en la

materia, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoisoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, óptimamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas las cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención se pueden obtener de forma similar por síntesis quirales usando materiales de partida ópticamente activos.

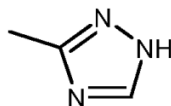
Con el objetivo de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a las Reglas de la IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo isómeros R o S, o isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereoisómero individual, de un compuesto de la presente invención se puede conseguir mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

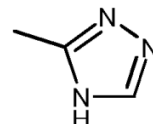
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga una porción de pirazol como grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso como una mezcla de cualquier cantidad de dos tautómeros, o una porción de triazol por ejemplo puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H, o un tautómero 4H, o incluso como una mezcla de cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, a saber:



Tautómero 1H



Tautómero 2H



Tautómero 4H.

La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como aquellos en los cuales por lo menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los posibles N-óxidos.

La presente invención también se relaciona con formas útiles de los compuestos desvelados en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo, como elemento estructural del entramado cristalino de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede estar en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, son posibles hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta, etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye a todos dichos hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como base libre, o como ácido libre, o como un zwitterión, o pueden existir en la forma de sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea una sal de adición orgánica o bien inorgánica, en particular cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable usada convencionalmente en la farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, camfórico, cinámico,

ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanesulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanesulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, camforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiocciánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden hacer cuaternarios con dichos agentes como haluros de alquilo menores tales como cloruros, bromuros o yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estrearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Las personas con experiencia en la materia reconocerán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado a través de cualquiera de varios procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las posibles sales de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

En el presente documento, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de los intermedios y los ejemplos de la presente invención, cuando se menciona un compuesto como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, tal como se obtiene por el procedimiento respectivo de preparación y/o purificación, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique otra cosa, los sufijos de los nombre químicos o las fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", o "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na+", por ejemplo, no han de interpretarse como una especificación estequiométrica, sino solamente como una forma de sal.

Esto se aplica en forma análoga a los casos en los cuales los intermedios de síntesis o los compuestos ejemplificativos o las sales de los mismos se han obtenido, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con (si está definido) una composición estequiométrica desconocida.

Las sales incluyen a las sales insolubles en agua, en particular, a las sales solubles en agua.

Más aún, la invención abarca a los derivados de los compuestos de fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecusores o profármacos). Dicho sistema biológico es por ejemplo un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, se convierte al compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo mediante procedimientos metabólicos.

Más aún, la presente invención incluye a todas las formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención el término "perfil farmacocinético" designa a un parámetro individual o a una combinación de los mismos incluyendo a la permeabilidad, biodisponibilidad, exposición, y parámetros farmacodinámicos tales como duración, o magnitud de efecto farmacológico, medido en un experimento adecuado. Los compuestos con mejores perfiles farmacocinéticos pueden, por ejemplo, usarse en menor dosis para conseguir el mismo efecto, pueden conseguir una duración mayor de su acción, o pueden conseguir una combinación de ambos efectos.

Ahora se ha hallado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha hallado sorprendentemente que los compuestos de acuerdo a la presente invención son activos en forma eficaz como antagonista o modulador alostérico negativo de P2X₄.

Un modulador alostérico es una sustancia que influencia directamente (modula) los efectos de un agonista o agonista inverso sobre una proteína blanco, por ejemplo un receptor. Los moduladores alostéricos se unen a un sitio diferente que el sitio de unión de un agonista ortostérico. Usualmente los mismos inducen un cambio conformacional dentro de la estructura de la proteína. Un modulador negativo (NAM) reduce los efectos del ligando ortostérico, pero es inactivo en ausencia del ligando ortostérico.

Utilidad comercial e indicaciones médicas

Como se mencionó precedentemente, sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la presente invención son activos en forma eficaz como antagonista o como modulador alostérico negativo de P2X4.

Un compuesto de acuerdo a la invención se usa para la fabricación de un medicamento.

- 5 Un aspecto adicional de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo a la fórmula (I), (Ia) o (Ib) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad
- Más aún, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula general (I) (Ia) o (Ib), o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define
- 10 en el presente documento, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

La invención además se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero para tratar trastornos y enfermedades en mamíferos y en humanos, la cual incluye pero no se limita a:

- 15 • enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorias, proliferativas y relacionadas con el dolor;
- enfermedades ginecológicas incluyendo a dismenorrea primaria y secundaria, dispareunia, vulvodinia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en las que dichos síntomas son en particular dolor abdominal, dismenorrea, dispareunia, disuria, disquécia o
- 20 hipersensibilidad pélvica;
- estados patológicos del tracto urinario incluyendo a aquellos asociados con obstrucción de salida de vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tales como capacidad de vejiga reducida, frecuencia incrementada de micción, incontinencia urgente, incontinencia por estrés, o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia de detrusor; vejiga urinaria sobrereactiva y síntomas relacionados con vejiga urinaria sobrereactiva en las que dichos síntomas son en particular frecuencia urinaria incrementada, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia urgente; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática; enfermedad renal como síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome clásico de Bartter;
- 25 • cáncer, dolor relacionado con cáncer y caquexia por cáncer;
- 30 • epilepsia, ataques parciales y generalizados;
- trastornos respiratorios incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis intersticial pulmonar, broncoespasmo, tos crónica, tos crónica refractaria, tos crónica idiopática;
- trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad de intestino inflamatoria (IBD), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS con diarrea predominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y semejantes;
- 35 • trastornos de hígado graso, en particular NASH (esteatohepatitis no alcohólica); enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; síndrome metabólico incluyendo, por ejemplo, resistencia a la insulina, hipertensión, hipertensión refractaria, dislipoproteinemia y obesidad, diabetes mellitus, en particular diabetes de tipo II, infarto de miocardio; aterosclerosis; trastornos lipídicos;
- 40 • trastornos neurodegenerativos tales como mal de Alzheimer, esclerosis múltiple, mal de Parkinson, isquemia de cerebro, lesión de cerebro traumático; daño al cordón espinal;
- prurito.
- trastornos cardíacos incluyendo daño por isquemia reperusión, isquemia cardíaca,
- 45 La presente invención además se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades asociadas con el dolor en mamíferos, la cual incluye pero no se limita a
- 50 • enfermedades o trastornos asociados al dolor seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tal como el síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migraña o dolores de cabeza, lesión nerviosa, lesión traumática de los nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH y por el VIH, prurito; alteración de la cicatrización de heridas y enfermedades del esqueleto como la degeneración de las articulaciones;.
- 55

Más aún, la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,

tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades en mamíferos y en humanos, que están asociadas con dolor o síndromes de dolor que son en particular:

- síndromes de dolor (incluyendo hiperalgesia, alodinia, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, cefaleas en racimo, dolor debido a lesiones de nervios, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a envenenamiento, dolor debido a una lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido infecciones virales, parasitarias o bacterianas, dolor debido a lesiones de nervios traumáticas, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatías de fibras pequeñas, dolor asociado con una neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar crónico, dolor de cuello, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, fibromialgia, trastornos miofasciales, dolor asociado con una distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a morfina, dolor asociado con una quimioterapia, Neuropatía por VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en dolor abdominal tales como trastornos funcionales del intestino, síndrome de intestino irritable, enfermedad de intestino irritable, seleccionados del grupo de artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante).

Por lo tanto se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de inflamación. Se considera entonces que el término "inflamación" también incluirá a cualquier enfermedad, trastorno o afección inflamatoria *per se*, cualquier afección a la cual está asociado un componente inflamatorio y/o cualquier afección caracterizada por una inflamación como síntoma, incluyendo, entre otros, una inflamación aguda, crónica, ulcerosa, fibrótica, alérgica y enfermedades autoinmunes; reacciones inmunes debido a hipersensibilidad, ingreso de cuerpos extraños, lesiones físicas, necrosis, endometriosis, y otras formas de inflamación conocidas por los especialistas en la materia. El término incluye también, a los efectos de esta invención, el dolor inflamatorio, el dolor en general y/o fiebre. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, gripe, resfriado, *Herpes zoster*, hepatitis C común y VIH), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, procedimientos quirúrgicos o dentales, malignidades (por ejemplo melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de próstata), artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, cicatrización de heridas, dermatitis, eczema, accidente cerebrovascular, diabetes mellitas, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa leve a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad cardíaca coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio.

Los compuestos de la invención también se espera que sean útiles en el tratamiento de afecciones asociadas o que causan pérdida ósea en un sujeto. Las afecciones que se pueden mencionar en este sentido incluyen a osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget y/o enfermedades periodontológicas.

Sobre la base de la actividad antagonista contra P2X4 los compuestos de acuerdo a la invención son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de una variedad de afecciones incluyendo fiebre reumática, síntomas asociados con la gripe u otras infecciones virales, resfriado, dolor lumbar y de cuello, dismenorrea, cefalea, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedades degenerativas de las articulaciones (osteoartritis), gota aguda y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico, tales como bursitis, quemaduras, heridas y dolor tras cirugía (dolor postoperatorio) y procedimientos dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. El dolor puede ser dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor musculoesquelético, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor lumbar tal como dolor visceral agudo, neuropatías, traumatismo agudo, estados de dolor de mononeuropatía inducidos por una quimioterapia, estados de dolor por polineuropatía (como neuropatía periférica por diabetes y/o neuropatía inducida por una quimioterapia), estados de dolor de neuropatía autónomos, lesión del sistema nervioso periférico (PNS) o lesión del sistema nervioso central (SNC) o enfermedad relacionada con los estados de dolor, poliradiculopatías de tipo cervical, lumbar o ciático, síndrome de *cauda equina*, síndrome piriforme, paraplejía, tetraplejía, estados de dolor relacionados con varias afecciones de polineuritis subyacentes de diversas infecciones, lesiones químicas, exposición a radiación, enfermedad o deficiencia de afecciones subyacentes (tales como beriberi, deficiencias vitamínicas, hipotiroidismo, porfiria, cáncer, VIH, enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal, fibromialgia, lesión de los nervios, isquemia, neurodegeneración, apoplejía, dolor *post ictus*, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, estómago, úlcera duodenal, dolor muscular, dolor debido a cólicos y dolor referido. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de artropatía hemofílica y mal de Parkinson.

La invención de relaciona también se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,

tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar afecciones que se pueden tratar mediante la inhibición de la contracción de músculo liso inducida por prostanoides a través de la prevención de la síntesis de los prostanooides contráctiles y por lo tanto puede ser de relevancia para usar en el tratamiento de dismenorrea, trabajo de parto prematuro y asma.

- 5 La presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar cáncer y trastornos hiperproliferativos. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, a título enunciativo no taxativo, por ejemplo: psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH), tumores
- 10 sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Aquellos trastornos también incluyen a linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, y carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

- 15 Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma de pulmón a células pequeñas y a células no pequeñas, así como también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, a título enunciativo no taxativo, glioma de tallo cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependinoma, así como también tumor neuroectodérmico y pineal.

- 20 Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer de próstata y testicular.

Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal, y vulvar, así como también sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, a título enunciativo no taxativo, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y cánceres de glándulas salivales.

- 25 Los tumores del tracto urinario incluyen, a título enunciativo no taxativo, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, y de pelvis renal, de uréter, uretral y renal papilar humano.

Los cánceres de ojo incluyen, a título enunciativo no taxativo, a melanoma intraocular y retinoblastoma.

- 30 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de ducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico.

Los cánceres cabeza y cuello incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de cavidad oral y células escamosas.

- 35 Los linfomas incluyen, a título enunciativo no taxativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, a título enunciativo no taxativo, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma.

- 40 Las leucemias incluyen, a título enunciativo no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y tricoleucemia.

- 45 Una forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar una enfermedad ginecológica, preferentemente dismenorrea, dispareunia, vulvodinia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en la que dichos síntomas son en particular dolor abdominal agudo y crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquécia.

- 50 Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención, y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario, en particular vejiga hiperactiva o cistitis, preferentemente cistitis intersticial.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los

compuestos de la presente invención, y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de un trastorno respiratorio, preferentemente tos, en particular una tos crónica.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención, y con composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, preferentemente daño isquémico de cerebro, daño al cordón espinal y esclerosis múltiple.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para usar de fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar artritis, en particular artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Burnstock y col., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

Todos estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento se usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad ginecológica o una enfermedad asociada con proliferación indeseada como endometriosis o cáncer.

Preferentemente, las enfermedades tratadas con dicho procedimiento son trastornos ginecológicos, más preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en los que dichos síntomas son en particular dolor abdominal agudo o crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquécia.

Otras enfermedades, que se pueden tratar con dicho procedimiento, son osteoartritis, neuropatía diabética, síndrome de boca ardiente, reflujo gastroesofágico, trastornos de migrañas, tos crónica, asma, prurito, enfermedad de intestino irritable, vejiga urinaria sobrereactiva, hiperplasia prostática, cistitis intersticial.

Preferentemente, el procedimiento para tratar las enfermedades que se mencionaron previamente no se limita al tratamiento de dicha enfermedad sino que también incluye el tratamiento del dolor relacionado o asociado con dichas enfermedades.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención, es decir profilaxis, de una enfermedad, condición o trastorno genitourinario, gastrointestinal, respiratorio o relacionado con el dolor.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden usar para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesite. Un paciente, para los propósitos de esta invención, es un mamífero, incluyendo a un humano, en necesidad de tratamiento para la condición o enfermedad particular.

Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una enfermedad mencionada previamente, especialmente para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es no tóxico e inocuo para un paciente a las concentraciones consistentes con la actividad eficaz del principio activo, de forma que cualquier efecto secundario asociado con el vehículo no vicia los efectos beneficiosos del principio activo. Los vehículos y auxiliares son todos los tipos de aditivos que ayudan a la composición para que sea adecuada para su administración.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto preferentemente es la cantidad que produce un resultado o que ejerce la influencia pretendida sobre la condición particular que se está tratando.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos o auxiliares farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia usando cualquier forma unitaria de dosificación eficaz convencional, incluyendo a preparaciones de liberación inmediata, lenta y a tiempo definido, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, subcutánea, intrauterina y similares.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, mezclas fundidas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo a procedimientos conocidos en la técnica de la fabricación de

composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo ordinario recubierta con gelatina dura o blanda que contiene auxiliares, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra forma de realización, los compuestos de esta invención se pueden comprimir con bases convencionales para comprimidos tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes que tienen el objetivo de ayudar a la fragmentación y disolución del comprimido después de su administración, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes que mejoran la fluidez de la granulación del comprimido y que evitan la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y perforadores de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o zinc, tinturas, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta, aceite de pirola, o saborizante de cereza, que tienen el objetivo de mejorar la calidad estética de los comprimidos y hacerlos más aceptables para los pacientes. Los excipientes adecuados para usar en las formas de dosificación líquidas orales incluyen a fosfato de dicalcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilén alcoholes, ya sea con o bien sin el agregado de un agente tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimientos o que modifican de alguna otra forma la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Los mismos proveen el principio activo mezclado con un agente de dispersión o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por aquellos que se mencionaron anteriormente. También puede haber presentes otros excipientes, por ejemplo los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfatidos de origen natural tales como poroto de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sorbitano monooleato, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno sorbitano monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular por suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de Arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil p-hidroxibenzoato; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes o elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, y un conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía parenteral, o sea, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido o mezcla de líquidos estériles tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin el agregado de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, un agente emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, de origen animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen a ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen a sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio, y trietanolamina y los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y copolímeros de poli(oxietileno-oxipropileno) u óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como también sus mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso del principio activo en solución. En forma ventajosa, también se pueden usar conservantes y soluciones amortiguadoras. Con el objetivo de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación preferentemente está en el rango entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tiene el HLB anterior, o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Los ejemplos ilustrativos de tensioactivos usados en las formulaciones parenterales son de la clase de los ésteres de ácido graso de polietilen sorbitano, por ejemplo, sorbitano monooleato y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo a procedimientos conocidos usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes que puede ser un fosfátido de origen natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso, por ejemplo, polioxietilen estearato, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etileneoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como polioxietilen sorbitol monooleato, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo polioxietilen sorbitano monooleato.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo a mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar ácidos grasos tales como ácidos oleico.

Una composición de la invención también se puede administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezclado del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ordinaria, pero líquido a la temperatura rectal, y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen a formulaciones liposomales, poliméricas en microesferas y poliméricas en gel, que son conocidas en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente a través de un dispositivo de administración mecánica. La construcción y uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la materia. Las técnicas directas de administración, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro usualmente implica colocar un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración por implantación, que se usa para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de los EE. UU. n.º 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, en general denominados como vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseable. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen a los que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora a la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Parte-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden utilizar como apropiados para formular la composición mediante su ruta de administración pretendida incluyen a:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

- adsorbentes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo celulosa en polvo y carbón activado);
- propelentes para aerosol (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ y CClF_3);
- agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo nitrógeno y argón);
- 5 conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);
- conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, feniletil alcohol, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 10 antioxidantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);
- materiales de unión (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo polímeros en bloque, goma natural y sintética, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 15 agentes amortiguadores del pH (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado);
- agentes vehiculizantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, cloruro de sodio bacteriostático para inyección y agua bacteriostática para inyección);
- 20 agentes quelantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo edetato de disodio y ácido edético);
- colorantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Naranja n.º 5, D&C Red n.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);
- agentes clarificantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo bentonita);
- 25 agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, sorbitano monooleato, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo gelatina y celulosa acetato ftalato),
- saborizantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilla);
- 30 humectantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes de levigación (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo aceite mineral y glicerina);
- aceites (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo aceite de Arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- 35 bases para ungüentos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo, y ungüento agua rosa);
- mejoradores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas),
- 40 plastificantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ftalato de dietilo y glicerol);
- solventes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- 45 agentes endurecedores (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo manteca de cacao y polietilenglicoles

(mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y sorbitano monopalmitato);

5 agentes de suspensión (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

10 antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada, y almidón pregelatinizado);

15 diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo fosfato dibásico de calcio, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa acetato ftalato y shellac);

20 excipientes para compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo fosfato dibásico de calcio);

desintegrantes de comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, glicolato almidón de sodio y almidón);

25 deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo dióxido de titanio);

30 agentes de pulido para comprimidos (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo cera carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);

agentes tonificantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo dextrosa y cloruro de sodio);

35 agentes de incremento de la viscosidad (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen a título enunciativo no taxativo heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, sorbitol monooleato, polioxietilen sorbitol monooleato, y polioxietilen estearato).

40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la presente invención pueden ilustrarse como sigue:

Solución i.v. estéril: Se puede elaborar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para su administración a entre 1 y 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión i.v. a lo largo de 60 minutos.

45 Polvo liofilizado para administración i.v.: Se puede elaborar una preparación estéril con (i) entre 100 y 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como polvo liofilizado, (ii) entre 32 y 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) entre 300 y 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa al 5 % inyectable estéril a una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5 % a entre 0,2 y 0,4 mg/ml, y se administra como bolo IV o por infusión IV a lo largo de entre 15 y 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

- 50 mg/ml del compuesto deseado de esta invención insoluble en agua
- 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 9 mg/ml de cloruro de sodio
- 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara un gran número de cápsulas unitarias por rellenado de cápsulas de gelatina dura estándares de dos partes, cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de girasol o aceite de oliva y se inyecta en gelatina fundida mediante una bomba de desplazamiento positivo para formar cápsulas de gelatina blandas que incluyen 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavan y se secan. El principio activo puede disolverse en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.

Comprimidos: se preparan un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación es 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Comprimidos/Cápsulas de liberación inmediata: Estas son formas orales sólidas de dosificación elaboradas por procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para la disolución inmediata y la provisión de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene un ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y endulzantes. Estos líquidos se solidifican a comprimidos o pastillas sólidos mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden comprimirse con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y componentes polímeros o efervescentes para producir matrices porosas para una liberación inmediata, sin requerir agua.

Dosis y administración

La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades influidas por P2X4, se puede determinar fácilmente en base a las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas precedentemente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la afección a tratar.

La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el rango de entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un rango de entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe ninguna dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre el efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos de una vez por día. Una dosificación unitaria oral preferida para la administración de los compuestos de la presente invención incluye, pero en un sentido no taxativo, entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, una a tres veces por día hasta una vez por semana. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y semejantes. El modo de

tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención, o una sal, un éster o una composición del mismo farmacéuticamente aceptable, pueden ser evaluados por los especialistas en la materia, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Terapias combinadas

- 5 El término "combinación" en la presente invención se usa tal como es conocido para las personas con experiencia en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un *kit* (conjunto de componentes) de partes.

Una "combinación fija" en la presente invención se usa tal como es conocido para las personas con experiencia en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo
10 están presentes juntos en una dosificación unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

15 Una combinación no fija o "*kit* de partes" en la presente invención se usa tal como es conocido para las personas con experiencia en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o *kit* de partes es una combinación en la que el dicho primer principio activo y el dicho segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o *kit* de partes pueden administrarse por separado,
20 secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o en etapas cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como un agente farmacéutico solo o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales en la que la combinación no produce efectos adversos inaceptables. La presente invención se relaciona también con dichas combinaciones.

25 Aquellos agentes farmacéuticos pueden ser otros agentes que tienen efectos antiproliferativos, antinociceptivos y/o antiinflamatorios tales como por ejemplo para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos y/o agentes para el tratamiento de diferentes síndromes de dolor y/o efectos secundarios no deseados. La presente invención se relaciona con dichas combinaciones.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para usar con la composición de la invención incluyen a título enunciativo no taxativo aquellos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas
30 en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición), editor Molinoff y *col.*, publ. Por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora a la presente a modo de referencia, especialmente agentes anticancerígenos (quimioterapéuticos) como se define precedentemente.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos hormonales conocidos.

35 En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como una comedicación con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales pueden administrarse por ruta oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo como anticonceptivos orales combinados (COC, del inglés) o píldoras solamente de progestina (POP, del inglés) o dispositivos que contienen hormonas como implantes, parches o anillos intravaginales.

40 Los COC incluyen a título enunciativo no taxativo píldoras para el control natal o procedimiento de control de natalidad que incluyen una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica está principalmente en los COC etinilestradiol. Algunos COC contienen estradiol o estradiol valerato.

Dichos COC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, noretindrona acetato, etinodiol acetato, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest, o nomegestrol acetato.

45 Las píldoras para el control natal incluyen por ejemplo a título enunciativo no taxativo Yasmin, Yaz, ambas contienen etinil estradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que contienen levonorgestrel y etinil estradiol; Marvelon que contiene etinil estradiol y desogestrel; Valette que contiene etinil estradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contienen etinil estradiol y clormadinonacetato; Qlaira que contiene estradiol valerato y dienogest como principios activos; y Zoely que contiene estradiol y nomegestrol.

50 Las POP son píldoras anticonceptivas que contiene solo progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Coloquialmente son conocidas como minipíldoras.

Las POP incluyen a título enunciativo no taxativo Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas de solo progestágeno son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo Mirena que contiene

levonorgestrel, o inyectables, por ejemplo Depo-Provera que contiene medroxiprogesterona acetato, o implantes, por ejemplo Implanon que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para una combinación con los compuestos de la presente invención son los anillos vaginales como Nuvaring que contienen etinil estradiol y etonogestrel, o sistemas transdérmicos como parches anticonceptivos, por ejemplo Ortho-Evra que contiene etinil estradiol y norelgestromina o Apleek (Lisvy) que contiene etinil estradiol y gestodeno.

Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un COC o una POP u otras formas de solo progestina así como también anillos vaginales o parches anticonceptivos como se mencionó precedentemente.

Además, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos o principios activos, que ya están aprobados o que están aún en desarrollo para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se relacionan con o están mediadas por P2X4.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que puede aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

estados de enfermedad del tracto urinario que incluyen aquellos asociados con obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tales como capacidad de vejiga reducida, frecuencia aumentada de micción, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga sobrereactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrereactiva en la que dichos síntomas en particular son frecuencia urinaria aumentada, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia imperiosa; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática; enfermedad renal como síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome de Bartter clásico.

Para el tratamiento y/o profilaxis de vejiga sobrereactiva y síntomas relacionados con la vejiga sobrereactiva, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación adicionalmente a terapia conductual como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga con anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterodina; agonistas β_3 como mirabegron; neurotoxinas como onabotulinumtoxina A; o antidepresivos como imipramina, duloxetine.

Para el tratamiento y/o profilaxis de cistitis intersticial, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación adicionalmente a terapia de conducta como dieta, estilo de vida o entrenamiento de vejiga con pentosanos como elmiron; antidepresivos como amitriptilina, imipramina; o antihistamínicos como loratadina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que puede aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones: dismenorrea, que incluye primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en el que dichos síntomas son en particular dolor abdominal agudo y crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquencia.

Para el tratamiento y/o profilaxis de dismenorrea, que incluye primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con endometriosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con tratamiento inhibitorio de la ovulación, en particular COC como se mencionó precedentemente o parches anticonceptivos como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestágenos como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos: danazol.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, las cuales están asociadas con dolor, o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que puede aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades o trastornos asociados con dolor como hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migrañas o cefalea en racimos, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (que incluyen fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgia, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, viral, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por VIH y tratamiento de VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos que son para tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor general.

Además de los medicamentos bien conocidos que ya están aprobados y en el mercado, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de la familia P2X de purinoceptores (por ejemplo

P2X3 y P2X7), con inhibidores de IRAK4, con inhibidores de PTGES y con antagonistas del receptor de prostaglandinas EP4.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes de endometriosis farmacológica, pretendidos para tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones de dolor general y/o para interferir con la proliferación endometriótica y síntomas asociados con la endometriosis, es decir con inhibidores de Aldo-ceto-reductasa1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos bloqueantes funcionales del receptor de prolactina.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos que se pretenden para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alemtuzumab, ácido alendróico, alitretinoina, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, Hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, aneastim, anetol ditioleotona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecn, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busrelina, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolínato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina difitox, denosumab, depreotido, desloreline, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidroglactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, eliptinico acetato, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzolutamida, epirubicina, epitiostanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, epoyetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor estimulante de colonia de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histreline, hidroxycarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, ingenol mebutato, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, itraconazol, ixabepilona, lanreotido, lapatinib, lasocolina, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximoles, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartogastim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridróico, nivolumabpentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, ondansetron, oprelvequina, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica con p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, palonosetron, ácido pamidróico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, epoyetina beta tratada con PEG (metoxi PEG-epoyetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, interferón alfa-2b tratado con PEG, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanilo, plicarabina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, poliestradiol fosfato, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomide, ponatinib, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedróico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtide, roniciclib, samario (153Sm) leixidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentano, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomide, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotrófina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfano, tretinoina, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vaporeótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina stimalamer, ácido zoledróico, zorubicina.

Más aún, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con principios activos, los cuales son bien conocidos para el tratamiento de dolor relacionado con cáncer y dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, a título enunciativo no taxativo opioides de paso II como fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidro-codeína, Tramadol), opioides de paso III como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona y hidromorfona; y otras medicaciones usadas para el tratamiento del dolor por cáncer como esteroides como Dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos como Etidronato, Clodronato, Alendronato, Risedronato, y Zoledronato;

antidepresivos tricíclicos como Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina y Doxepina; antiarrítmicos clase I como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivantes como carbamazepina, Gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los especialistas en la materia.

Los experimentos de ensayo de ejemplo descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Tal como lo apreciarán las personas con experiencia en la materia, la invención no se limita a las formas de realización particulares descritas en el presente documento, pero abarca todas las modificaciones de dichas formas de realización que se encuentran dentro del espíritu y alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin restringirla. Otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe explícitamente, pueden prepararse de una manera análoga.

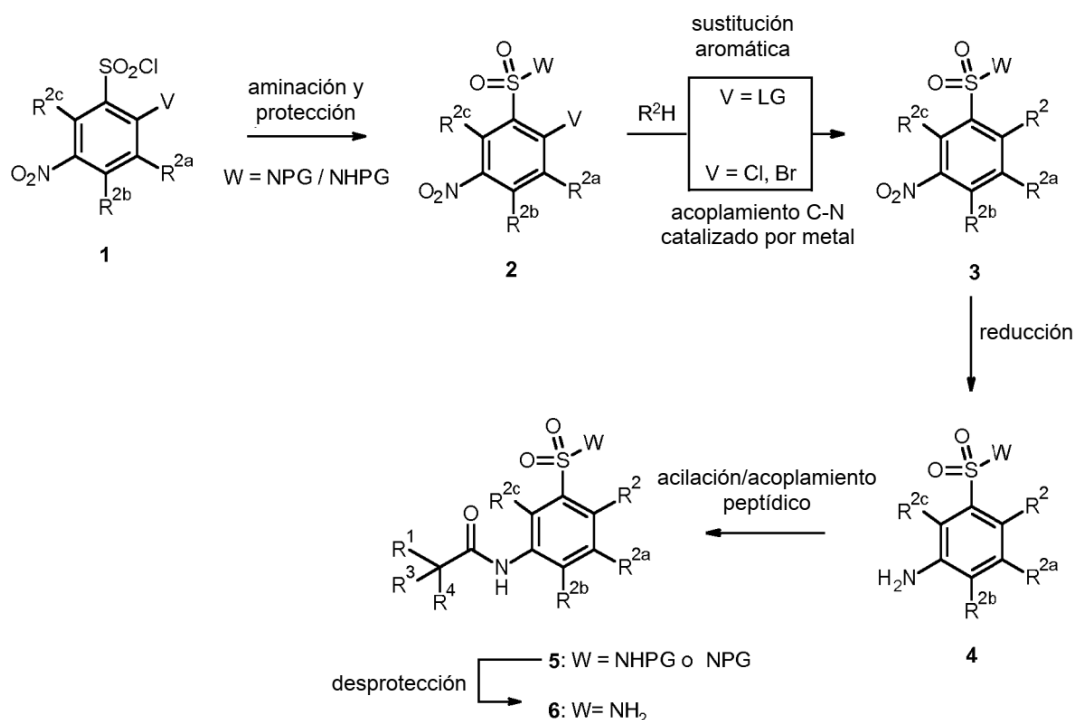
Los compuestos, los cuales se mencionan en los ejemplos y las sales de los mismos representan formas de realización preferidas de la invención así como también una reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de fórmula (I) como se desvela en los ejemplos específicos.

La expresión "de acuerdo con" en la sección experimental se usa en el sentido que el procedimiento referido es para usar "de manera análoga a".

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

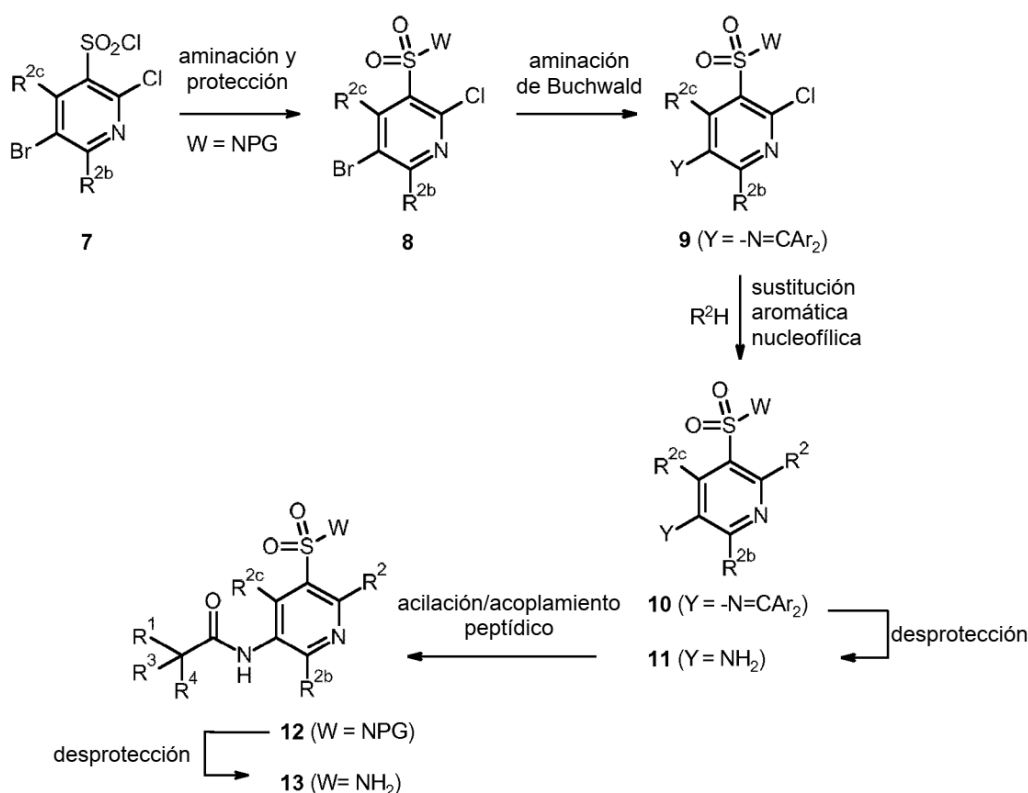
Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas de síntesis generales de los compuestos de fórmula general (I), (Ia) y (Ib) de la invención y no tienen como intención ser limitantes. Resulta obvio para la persona con experiencia en la materia que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los esquemas 1 a 5 puede modificarse de diversas maneras. El orden de las transformaciones ejemplificado en los esquemas 1 a 5 por lo tanto no tiene como intención ser limitante. Además, la interconversión de sustituyentes, por ejemplo de los residuos R^1 , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{11a} , o R^{12} puede realizarse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para las personas con experiencia en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite otra interconversión de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos para la persona con experiencia en la materia (véase por ejemplo T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra edición, Wiley 1999).

Todos los reactivos usados para la preparación de los compuestos de la invención se encuentran disponibles comercialmente, son conocidos en la literatura o pueden prepararse como se describe.



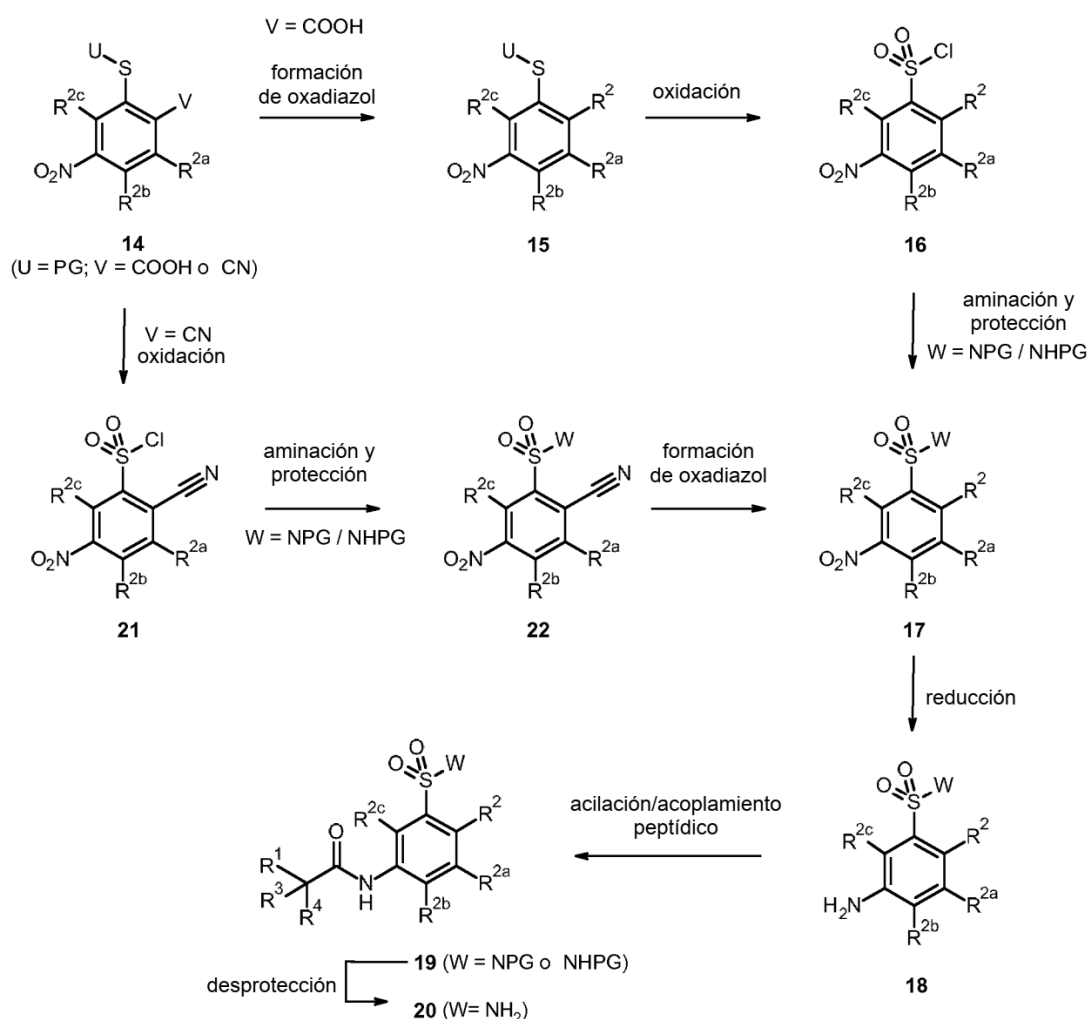
Esquema 1: Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula 6; R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^3 , y R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención; W corresponde a una amina con hidrógeno y/o bien a un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo); V corresponde a LG, cloruro o bromuro; LG corresponde a un grupo saliente (por ejemplo cloruro, fluoruro, tosilo); R^2 es un sistema heteroaromático con un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo pirazol, imidazol, triazol) y recibe una sustitución nucleofílica aromática en este átomo de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula general 6 se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 1. Las personas con experiencia en la materia serán capaces de convertir los cloruros de sulfonilo 1 a las sulfonil amidas desprotegidas 2 y serán capaces de seleccionar un grupo protector PG que es adecuado para los pasos siguientes. Los ejemplos de grupos protectores adecuados PG son 2,4-dimetoxibencilo o (dimetilamino)metileno. En el caso que V corresponda a un grupo saliente LG (por ejemplo fluoruro, cloruro, tosilo) los compuestos 2 se pueden convertir en una reacción de sustitución nucleofílica aromática en un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, ...) con un sistema heteroaromático R^2H que contiene un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo pirazol, imidazol, triazol, ...) a los compuestos 3 a la vez que se forma un nuevo enlace C-N. En el caso de que V corresponda a cloruro o bromuro, los compuestos 3 se pueden formar en una reacción de acoplamiento C-N catalizada por metal con un sistema heteroaromático que contiene nitrógeno (por ejemplo 1,2,3-triazoles) y en presencia de un sistema catalítico adecuado (por ejemplo tris(dibencilideneacetona)dipaladio / di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina / fosfato de potasio / tolueno). En el siguiente paso, los compuestos nitro 3 se pueden convertir a las correspondientes anilinas 4 por reducción bajo condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol, metanol, dioxano o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn. Las anilinas 4 se pueden convertir a las correspondientes amidas 5 por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción del correspondiente ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. En el último paso, las amidas 5 se desprotegen a las sulfonamidas deseadas 6. Las condiciones de desprotección dependen del grupo protector que se use (por ejemplo TFA/diclorometano en el caso de 2,4-dimetoxibencilo o amoníaco acuoso/metanol en el caso de (dimetilamino)metileno).



Esquema 2: Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ib) correspondientes a la fórmula 13; R^1 , R^{2b} , R^{2c} , R^3 , y R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención; W corresponde a una amina con hidrógeno y/o bien a un grupo protector PG (por ejemplo (dimetilamino)metileno); Ar es arilo; R^2 es un sistema heteroaromático con un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo pirazol, imidazol, triazol) y recibe una sustitución nucleofílica aromática en este átomo de nitrógeno.

Los compuestos de fórmula general **13** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 2. Las personas con experiencia en la materia serán capaces de convertir los cloruros de sulfonilo **7** a las sulfonilamidas desprotegidas **8** y serán capaces de seleccionar un grupo protector PG que es adecuado para los pasos siguientes. Un ejemplo de un grupo protector adecuado PG es (dimetilamino)metileno (reacción de cloruros de sulfonilo **7** con amoníaco, después reacción con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina en DMF). Usando estrategias de protección y desprotección, la aminación de Buchwald de **8** en presencia de catalizadores adecuados (véase por ejemplo WO2011120026A1) conduce a los intermedios **9**. La reacción de sustitución nucleofílica aromática en un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de potasio, ...) con un sistema heteroaromático R^2H que contiene un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo pirazol, imidazol, triazol, ...) conduce a las piridinas **10**. La desprotección de **10** (bajo condiciones ácidas en el caso $Y = -N=CAr_2$) es seguida por la conversión de las anilinas resultantes **11** a las amidas **12** por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción de los ácidos carboxílicos correspondientes en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. En el último paso, amida **12** se desprotege a las sulfonamidas deseadas **13**. Las condiciones de desprotección dependen del grupo protector que se use (por ejemplo amoníaco acuoso/metanol en el caso de (dimetilamino)metileno).

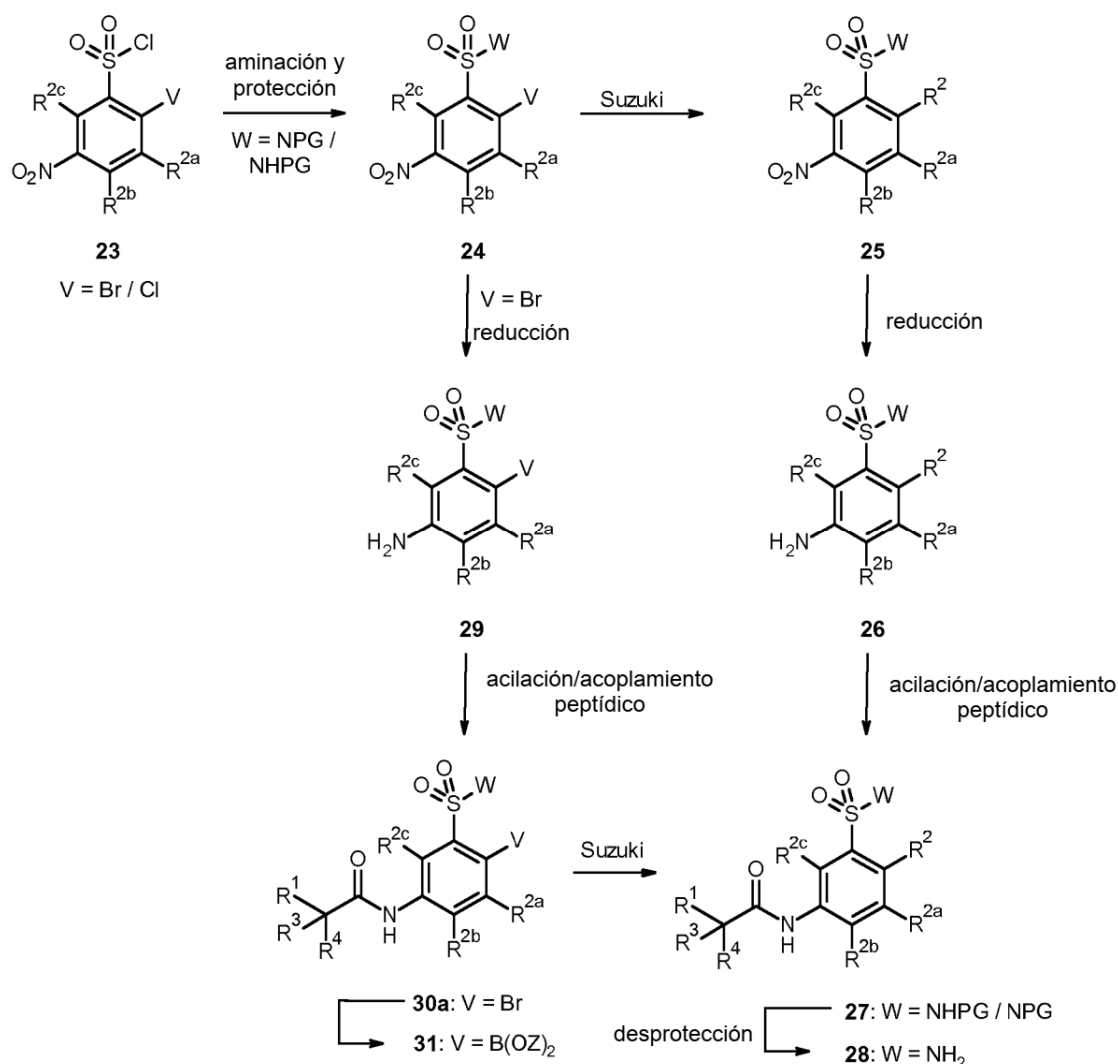


Esquema 3: Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula **20**; R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^3 and R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a una amina con hidrógeno y/o bien a un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencil), R^2 corresponde a oxadiazolilo sustituido de manera opcional.

Los compuestos de fórmula general **20** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 3. Partiendo a partir de los bencenotioles protegidos **14** (PG: por ejemplo, bencilo, benzoilo) con $V = \text{COOH}$, se pueden preparar los sustituyentes de 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo a partir del grupo carboxilo mediante procedimientos conocidos para las personas con experiencia en la materia (véase por ejemplo WO 2011/028741). La conversión de

los bencenotioles protegidos **15** a los bencenocloruros de sulfonilo **16** se puede conseguir mediante oxidación en un disolvente prótico, por ejemplo con *N*-clorosuccinimida en ácido acético o con cloro gaseoso en tetraclorometano/agua. Las correspondientes sulfonamidas **17** se pueden obtener a partir de los intermedios **16** por reacción de amoníaco o cualquier amina en disolventes apróticos tales como diclorometano y acetonitrilo. La reducción subsiguiente bajo condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn da los derivados de anilina con fórmula general **18**. La acilación subsiguiente a las correspondientes amidas se puede llevar a cabo por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción del correspondiente ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. Cuando W es una función amina protegida, la desprotección subsiguiente con por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA), resulta en los compuestos de fórmula general **20**.

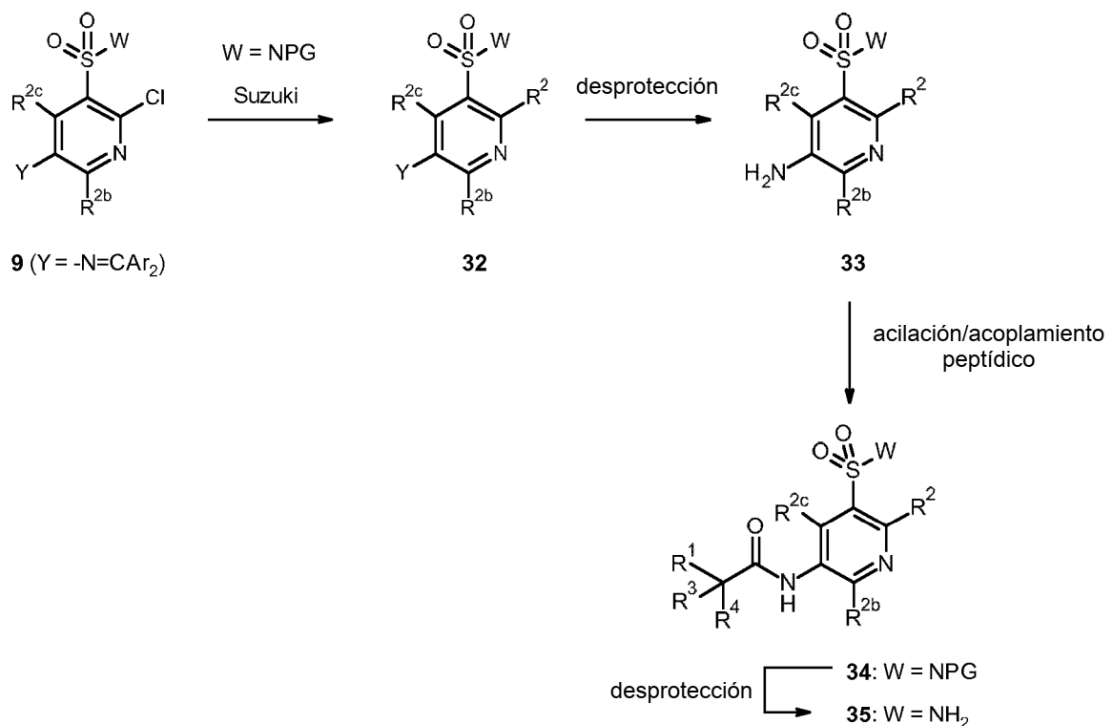
Como alternativa, comenzando con los intermedios **14** con V = CN, la oxidación a bencenocloruros de sulfonilo **21** se puede llevar a cabo en presencia del nitrilo en un disolvente prótico, por ejemplo con *N*-clorosuccinimida en ácido acético o con cloro gaseoso en tetraclorometano/agua. Las correspondientes sulfonamidas **22** se pueden obtener a partir de los intermedios **21** por reacción de amoníaco o cualquier amina en disolventes apróticos tales como diclorometano y acetonitrilo. En un paso subsiguiente, el grupo nitrilo de los intermedios **22** se puede transformar a las sulfonamidas con sustituyentes de 1,2,4-oxadiazol-2-ilo **17** mediante procedimientos conocidos para las personas con experiencia en la materia (véase por ejemplo WO 2011/028741).



Esquema 4: Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula **28**; R^1 , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^3 y R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, $\text{B}(\text{OZ})_2$ corresponde a $\text{B}(\text{OH})_2$ o $\text{B}(\text{O}_2\text{C}_6\text{H}_{12})$ o una mezcla de ambos, y W corresponde a una amina con hidrógeno y/o un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo).

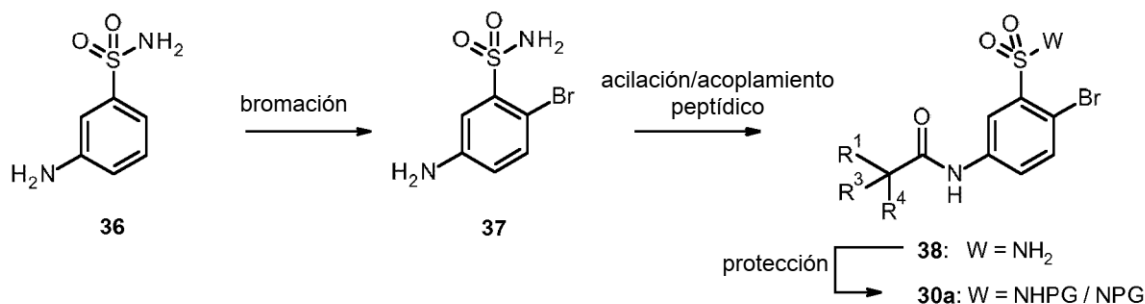
Los compuestos de fórmula general **28** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 4. Comenzando desde

los correspondientes cloruros de sulfonilo **23** (donde V es bromuro o cloruro) los derivados de arilo y heteroarilo conectados por C se pueden preparar a través de, por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki conocidas para las personas con experiencia en la materia. La transformación de las sulfonamidas protegidas **24** a compuestos de arilo/heteroarilo con fórmula general **25** se puede llevar a cabo por reacción con el correspondiente ácido borónico (o un éster o una mezcla de ambos) bajo catálisis con paladio en disolventes próticos (por ejemplo isopropanol) o apróticos. Las correspondientes aminas **26** se pueden obtener a partir de los intermedios **25** por reducción bajo condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn. La acilación subsiguiente a las correspondientes amidas **27** se puede llevar a cabo por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción del correspondiente ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. Cuando W es un grupo protector, la desprotección subsiguiente con por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA), resulta en los compuestos de fórmula general **28**. Como alternativa, comenzando con los intermedios **24** con V = Br, la reducción bajo condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pt, Fe o Sn rinde las aminas **29**. Las correspondientes amidas **30a** se pueden obtener por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos. La subsiguiente arilación/heteroarilación usando por ejemplo reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio, da acceso a los intermedios **27**. Como alternativa los bromuros **30a** se pueden convertir a los correspondientes intermedios de ácido/éster borónico **31** ($B(OZ)_2 = B(OH)_2$ o $B(O_2C_6H_{12})$) y además hacerse reaccionar con por ejemplo catalizadores de paladio conocidos para las personas con experiencia en la materia para obtener los intermedios **27**, que después de su desprotección dan los productos finales con fórmula general **28**.



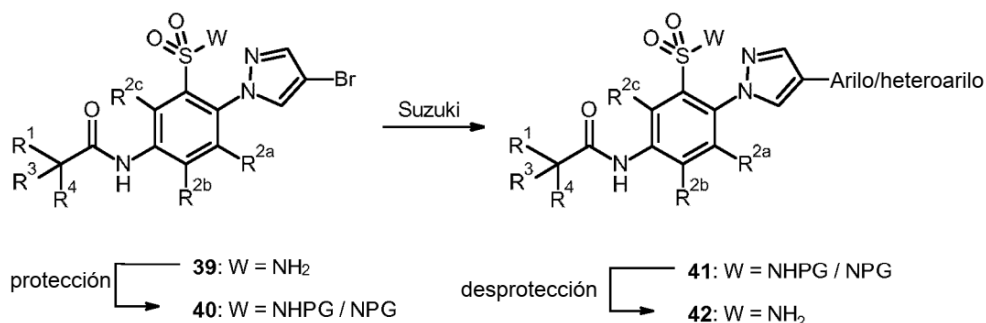
Esquema 5: Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ib) correspondientes a la fórmula **35**; R^1 , R^2 , R^{2b} , R^{2c} , R^3 , R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a amina con hidrógeno y/o un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo); Ar es arilo.

Los compuestos de fórmula general **35** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 5. Comenzando a partir del intermediario **9** se pueden preparar los derivados de arilo y heteroarilo C acoplados **32** a través de por ejemplo acoplamientos cruzados con paladio, por ejemplo las reacciones de Suzuki, conocidas para las personas con experiencia en la materia (véase por ejemplo US 20110281865). La desprotección bajo por ejemplo una condición ácida, rinde las aminas **33**. La acilación subsiguiente a las correspondientes amidas se puede llevar a cabo por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción del correspondiente ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. Cuando W es una función amina protegida, la desprotección subsiguiente (con por ejemplo amoníaco acuoso en el caso de (dimetilamino)metileno como grupo protector), resulta en los compuestos de fórmula general **35**.



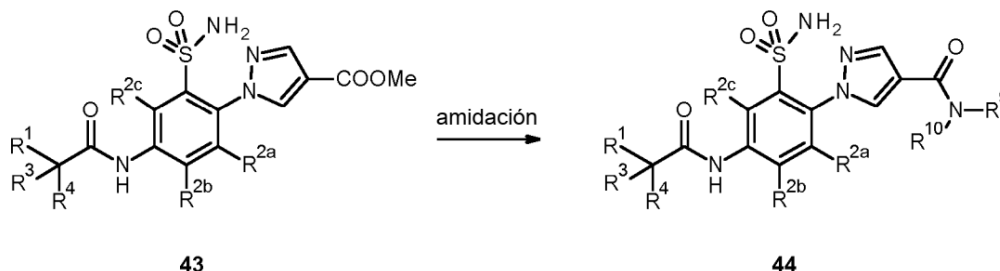
Esquema 6: Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula 30a; R¹, R³ y R⁴ son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno, W corresponde a una amina con hidrógeno y/o un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo).

Los compuestos de fórmula general 30a se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 6. Partiendo a partir de la correspondiente anilina 36, la bromación (por ejemplo con NBS en DMF) conduce a la bromoanilina 37. La acilación subsiguiente a las correspondientes amidas 38 se puede llevar a cabo por ejemplo por reacción con cloruros de acilo o por formación de un enlace peptídico estándar usando procedimientos que son todos conocidos, tales como la reacción del correspondiente ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento por ejemplo HATU. La protección subsiguiente de la porción de sulfonamida (por ejemplo con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina en DMF) conduce a las amidas protegidas 30a que después se pueden transformar adicionalmente por ejemplo usando la química de Suzuki como se describe en el Esquema 4.



Esquema 7: Procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula 42; R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³ y R⁴ son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a una amina con hidrógeno and /or un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo).

Los compuestos de fórmula general 42 se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 7. Después de la protección de la porción de sulfonamida de los bromopirazoles 39 (por ejemplo con un grupo (dimetilamino)metileno), estos se pueden transformar por ejemplo mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki conocidas para las personas con experiencia en la materia, para dar los compuestos 41. Cuando W es un grupo protector, la desprotección subsiguiente con, por ejemplo, amoníaco acuoso en un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol) resulta en los compuestos de fórmula general 42.



Esquema 8: Procedimientos generales para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula 44; R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴, R⁹ y R¹⁰ son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención.

Los compuestos de fórmula general **44** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 8. Los ésteres carboxílicos **43** se pueden transformar a las correspondientes amidas **44** por transamidación directa (por ejemplo con un ácido de Lewis como el bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABAL-Me₃) en THF) o por procedimientos subsiguientes de hidrólisis y amidación, conocidos para las personas con experiencia en la materia.

- 5 Además, los compuestos de los ejemplos se pueden derivatizar adicionalmente mediante química de funcionalización de etapa tardía (por ejemplo *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1255-1262, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45(3), 546-476, *Chem. Rev.* **2016**, 116(2), 422-518; *Chem. Rev.* **2014**, 114(4), 2432-2506), como es conocido para las personas con experiencia en la materia. Estas pueden ser, por ejemplo, reacciones de fluoración, difluorometilación, trifluorometilación, cianación, metoxilación, oxidación o alquilación (para los ejemplos de oxidación, véase *Org. Lett.* **2015**, 17, 6066-6069, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 171-184, *Science* **2007**, 318(5851), 783-7, *Org. Lett.*, **2005**, 7(1), 79-82, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, 793, 217-231).

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo por eliminación por destilación del disolvente *al vacío* y recristalización del residuo obtenido a partir de un disolvente adecuado o sometiendo a uno de los procedimientos de purificación comunes, tales como cromatografía en un material soporte adecuado. Más aún, la HPLC preparativa en fase reversa de compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida, pueden dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente básico, una sal trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Las sales de este tipo pueden transformarse en su forma de base libre o ácido libre, respectivamente, por diferentes procedimientos conocidos para la persona con experiencia en la materia, o ser usadas como sales en ensayos biológicos posteriores. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de compuestos de la presente invención puede no remover completamente las trazas de cosolventes, especialmente tal como ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para dar solvatos o complejos de inclusión. Las personas con experiencia en la materia reconocerán cuales solvatos o complejos de inclusión son aceptables para usar en ensayos biológicos posteriores. Ha de comprenderse que la forma específica (por ejemplo sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no necesariamente es la única forma en la cual dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico con el objetivo de cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de fórmula (I), (Ia) y (Ib) de acuerdo con la invención pueden obtenerse por disolución del compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutylcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) el cual contiene el ácido o base deseado, o al cual se le agrega después el ácido o base deseado. El ácido o base puede emplearse en la preparación de la sal, dependiendo de si se refiere a un ácido o base mono o polibásico y dependiendo de cuál sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o uno difiriendo del otro. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres los cuales, a su vez, pueden convertirse en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptable, que pueden obtenerse, por ejemplo, como productos de procedimientos en la elaboración en una escala industrial, pueden convertirse a sales farmacéuticamente aceptables por procedimientos conocidos para la persona con experiencia en la materia. Se prefieren especialmente los clorhidratos y el procedimiento usado en la sección de ejemplos.

Los diastereoisómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y sales de acuerdo con la invención pueden obtenerse por ejemplo por síntesis asimétrica, mediante el uso de compuestos de partida quirales en síntesis y por separación de las mezclas enantioméricas y diastereoisoméricas obtenidas durante la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoisoméricas pueden separarse a los enantiómeros puros y diastereoisómeros puros por procedimientos conocidos para las personas con experiencia en la materia. Preferentemente, se separan las mezclas diastereoisoméricas por cristalización, en particular cristalización fraccional, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas pueden separarse por ejemplo por formación de diastereoisómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereoisómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, pueden usarse ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como por ejemplo ácido mandélico y pueden usarse bases quirales para separar ácidos enantioméricas por formación de sales diastereoisoméricas. Más aún, los derivados diastereoisoméricos tales como ésteres diastereoisoméricos pueden formarse a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, pueden usarse complejos diastereoisoméricos o clatratos diastereoisoméricos para separar mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas pueden separarse usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro procedimiento adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero de acuerdo con los ejemplos, así como también los intermedios usados para su preparación.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I), (Ia) y (Ib) pueden convertirse a sus sales, o, de manera opcional, sales de los compuestos de la fórmula (I), (Ia) y (Ib) pueden convertirse a los compuestos libres. Los procedimientos

correspondientes son comunes para la persona con experiencia.

PARTE EXPERIMENTAL

Abreviaturas

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en los Ejemplos intermedios y sección de Ejemplos que no se explican en el cuerpo del texto.

5

Abreviatura	Significado
AcOH	acético ácido (ácido etanoico)
ac.	Acuoso
boc	t-butoxicarbonilo
a	Ancho
Cl	Ionización química
d	Doblete
DAD	Detector de arreglo de diodos
DBU	1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	doble-doblete
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ELSD	Detector de dispersión de luz evaporativa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	Etanol
eq.	Equivalente
IEN	Ionización por electroaspersión (ES)
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL-EM	Cromatografía líquida con espectrometría de masas
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
EM	espectrometría de masas
MTBE	<i>tert</i> -butiléter de metilo
RMN	Espectrometría de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron por ajuste de la señal de DMSO a 2,50 ppm a menos que se indique de otra manera.
PDA	Arreglo de fotodiodos
PoraPak™;	Una columna de HPLC que puede obtenerse de Waters
q	Cuarteto
r.t. o rt	Temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención (medido con HPLC o UPLC) en minutos
s	Singlete
SM	Material de partida
SQD	Detector de cuadrupolo simple
t	Triplete
td	Doblete de un triplete
dt	Triplete de un doblete
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento

Otras abreviaturas tienen sus significados comunes *per se* para la persona con experiencia.

Los diferentes aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que no tienen como intención limitar la invención en ningún sentido.

Descripciones experimentales específicas

Las formas de pico de RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se describen tal como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden mayor. Las reacciones que emplean irradiación con microondas pueden llevarse a cabo en un horno microondas Biotage Initiator® de manera opcional equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción reportados empleando calentamiento con microondas tienen como intención que se comprendan como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona con experiencia en la materia y existen varias maneras de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesario ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden ser agitadas usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, en particular cromatografía rápida en columna, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetado, por ejemplo de Separtis tal como gel de sílice rápido Isolute® o gel de sílice rápido NH₂ Isolute® en combinación con un autopurificador Isolera® (Biotage) y eluyentes tales como gradientes de por ejemplo hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con un detector de arreglo de diodos y/u un espectrómetro de masas por electroaspersión en línea en combinación con una columna en ase reversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo el cual puede contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación como se describen en la presente pueden proveer aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es básico suficientemente, una sal trifluoroacetato o formiato por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención el cual es suficientemente ácido, una sal de amonio por ejemplo. Una sal de este tipo puede transformarse en su forma libre o ácido libre, respectivamente, por diferentes procedimientos conocidos para la persona con experiencia en la materia, o usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Ha de comprenderse que la forma específica (por ejemplo sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual dicho compuesto puede aplicarse a un ensayo biológico con el objetivo de cuantificar la actividad biológica específica.

Los rendimientos porcentuales informados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más bajas. Las principales condiciones de reacción no se optimizaron para el rendimiento. Se transfirieron líquidos y soluciones sensibles al aire y humedad mediante una jeringa o cánula, y se introdujo en el los recipientes de reacción mediante tabiques de goma. Los reactivos de grado comercial y los disolventes se usaron sin purificación adicional. La expresión "concentrado *al vacío*" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una mínima presión de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C).

Con el objetivo que esta invención pueda comprenderse mejor, se describen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen el solo propósito de ilustración, y no deben ser interpretados como limitantes del alcance de la invención en ningún sentido. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad a modo de referencia.

Condiciones de CL-EM y UPCL-EM analíticos

Los datos de CL-EM y UPCL-EM que se brindan en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique de una manera diferente) a las siguientes condiciones:

Procedimiento A

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 vol % ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimiento B

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2 vol % amoniaco acuoso (32 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimiento C

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 vol % ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 1-99 % B, 4,5-5,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimiento D

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2 vol % amoniaco acuoso (32 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 5-95 % B, 4,5-5,0 min 95 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimiento E

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 vol % ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 5-95 % B, 4,5-5,0 min 95 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

5 **Procedimiento F (HPLC quirál)**

Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IB 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente A: hexano + 0,1 % vol. dietilamina (99 %), eluyente B: etanol; isocrático: 70 %A + 30 %B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; inyección: 5 µl; DAD @ 254 nm.

Procedimiento G

10 Instrumento: Agilent UHPLC 1290 SingleQuad; Columna: Phenomenex Kinetex C18 1,7 µm 50 x 2,1 mm; Eluyente A: Agua + 0,1 vol % ácido trifluoroacético (99 %), Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 5-95 % B, 4,5-5,0 min 95 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 °C; DAD @ 254 nm.

Procedimiento H

15 Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: Luna Hilic 5 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: metanol + 0,5 vol % amoníaco (32 %); isocrático: 20 %B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 254nm .

Procedimiento I

20 Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 vol % ácido fórmico (99 %), eluyente B: metanol; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

Procedimiento J

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2 vol % amoníaco acuoso (32 %), eluyente B: metanol; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % B, 1,6-2,0 min 99 % B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

25 **Procedimiento K**

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: metanol+ 0,2 Vol-% dietilamina (99 %); isocrático: 28 %B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 254nm

Procedimiento L

30 Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: etanol+ 0,2 Vol-% amoníaco acuoso (32 %); isocrático: 29 %B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 220nm

Procedimiento M

35 Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: metanol+ 0,2 Vol-% dietilamina (99 %); isocrático: 28 %B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 254nm

Procedimiento N

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: metanol; isocrático: 21 %B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; BPR: 10 MPa; MWD @ 254nm

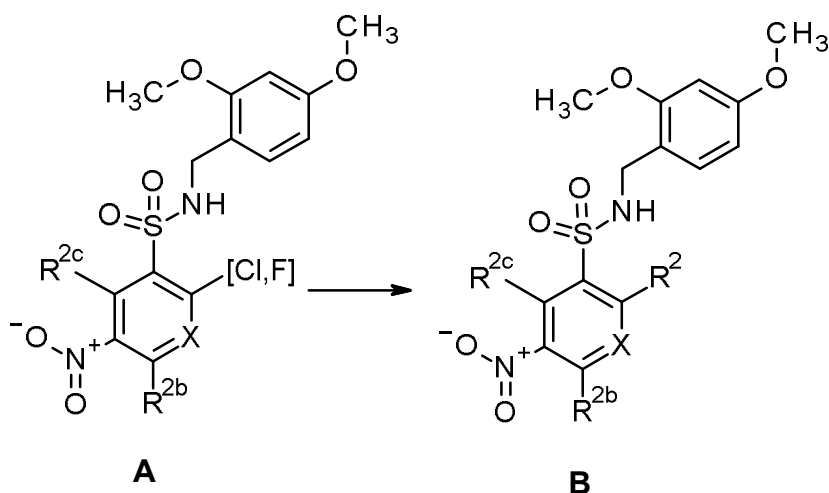
40 **Procedimiento O**

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; Columna: YMC Celulosa SC 3 µ 100 x 4,6 mm; Eluyente A: hexano + 0,1 Vol-% dietilamina (99 %), Eluyente B: etanol; isocrático: 10 % B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD @ 254 nm

Condiciones de cromatografía rápida en columna

45 La "purificación por cromatografía (rápida) en columna" como se describe en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de un sistema de purificación Biotage Isolera. Para las especificaciones técnicas véase "Biotage product catalogue" en www.biotage.com.

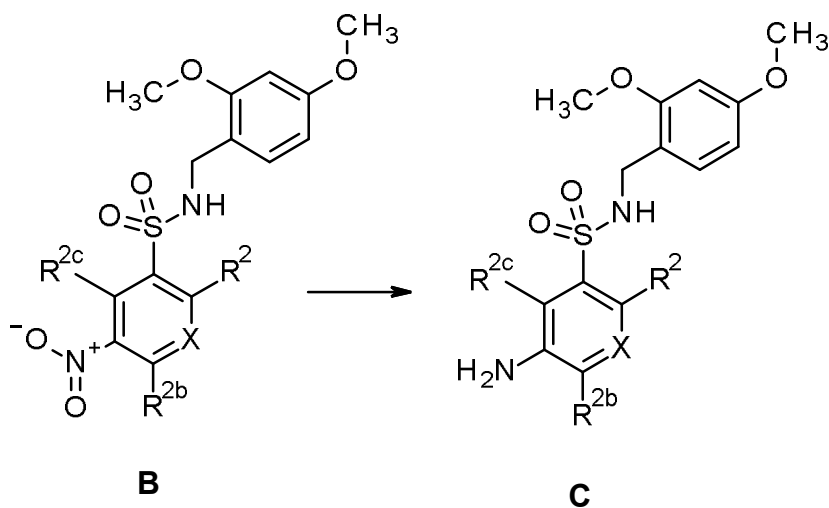
Procedimientos experimentales generales

**Procedimiento general GP1.1**

Se disolvió sulfonamida **A** (por ejemplo escala 1,29 mmol) en acetonitrilo (10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió carbonato de cesio (1,0 eq) y el correspondiente nucleófilo (1,0 eq). Se continuó la agitación a 110 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida, seguido por agregado de agua y diclorometano. Después, se separaron las fases, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se usó sin purificación adicional o se purificó como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP1.2

Se disolvió sulfonamida **A** (por ejemplo 1,29 mmol) en acetonitrilo (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió carbonato de potasio (3,0 eq) finamente molido y el correspondiente azol (1,5 eq). Se continuó la agitación a entre 100 y 110 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Se retiró el disolvente a presión reducida, seguido por agregado de agua y diclorometano. Después, se separaron las fases, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se usó sin purificación adicional o se purificó como se indica en los ejemplos.

**Procedimiento general GP2.1**

Se disolvió el compuesto nitro **B** en bruto (por ejemplo 1,29 mmol) en dioxano (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El filtrado se usó sin purificación adicional o se purificó como se indicó en los ejemplos.

Procedimiento general GP2.2

Se disolvió el compuesto nitro **B** en bruto (por ejemplo 1,29 mmol) en dioxano (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (5,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El filtrado se usó sin purificación adicional o se purificó como se indicó en los ejemplos.

Procedimiento general GP2.3

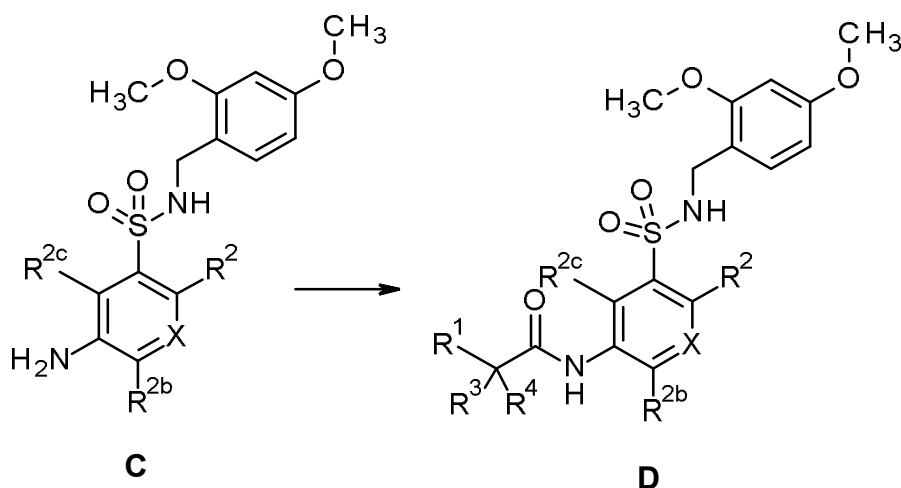
Se disolvió el compuesto nitro **B** en bruto (por ejemplo 1,29 mmol) en metanol (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió Pd/C (10 % de carga, 50 mg). El frasco se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno (0,1 MPa) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP2.4

Se disolvió el compuesto nitro **B** en bruto (por ejemplo 1,29 mmol) en metanol/dioxano (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se añadió Pd/C (10 % de carga, 50 mg). El frasco se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno (0,1 MPa) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP2.5

Se disolvió compuesto nitro **B** en bruto (por ejemplo 1,29 mmol) en metanol/dioxano (15 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y se cargó Pt/C (10 % de carga, 50 mg). El frasco se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno (0,1 MPa) y se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

**Procedimiento general GP3.1**

Se disolvió anilina sustituida en bruto **C** (por ejemplo 1,29 mmol) en dimetilformamida (6 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (4,5 eq a base de ácido) y HATU (1,5 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.2

Se disolvió anilina sustituida en bruto **C** (1,29 mmol) en dimetilformamida (10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.3

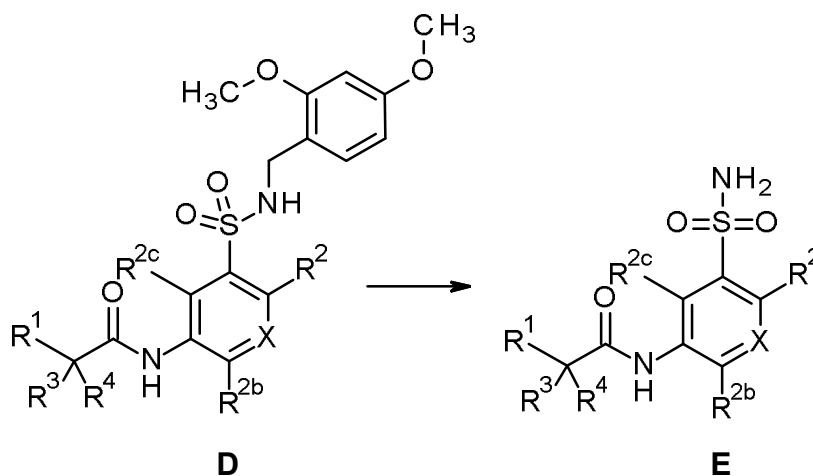
Se disolvió anilina sustituida en bruto **C** (1,29 mmol) en dimetilformamida (10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.4

Se disolvió anilina sustituida en bruto **C** (1,29 mmol) en dimetilformamida (10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.5

Se disolvió anilina sustituida en bruto **C** (1,29 mmol) en dimetilformamida (10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (4,0 eq a base de ácido) y HATU (1,3 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 °C hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío. El en bruto se utilizó sin purificación adicional.



Procedimiento general GP4.1

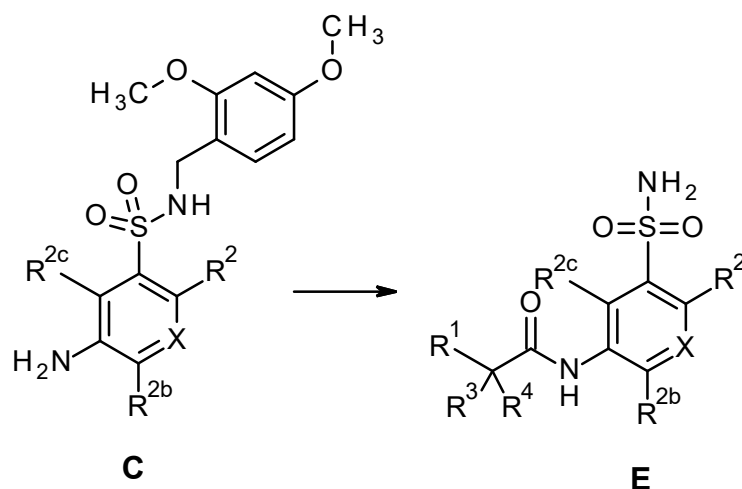
Se disolvió amida en bruto **D** (por ejemplo 1,29 mmol) en diclorometano (5-10 ml en el caso de la escala 1,29 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (50 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo y agua al en bruto y la fase orgánica se secó y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó como se indica en los ejemplos. La purificación sin extracción acuosa fue posible pero hizo más difícil la purificación por HPLC.

Procedimiento general GP4.2

Se disolvió amida en bruto **D** (por ejemplo 1,29 mmol) en diclorometano/ácido trifluoroacético 2/1 (6 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo y agua al en bruto y la fase orgánica se secó y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó como se indica en los ejemplos. La purificación sin extracción acuosa fue posible pero hizo más difícil la purificación por HPLC.

Procedimiento general GP4.3

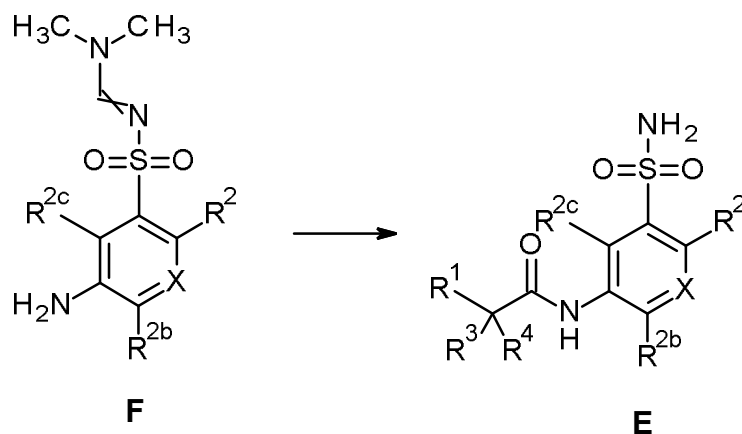
Se disolvió amida en bruto **D** (por ejemplo 1,29 mmol) en diclorometano/ácido trifluoroacético 1/1 (6 ml en el caso de la escala 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo y agua al en bruto y la fase orgánica se secó y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó como se indica en los ejemplos. La purificación sin extracción acuosa fue posible pero hizo más difícil la purificación por HPLC.

**Procedimiento general GP5.1**

- 5 Se añadieron soluciones de anilina sustituida **C** (0,20 mmol en 0,4 ml de 1-metil-2-pirrolidon), el correspondiente ácido (0,40 mmol en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidon), HATU (0,40 mmol en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidon), *N*-metilmorfolina (0,80 mmol en 0,267 ml de 1-metil-2-pirrolidon, que contenía 2,5 % de 4-dimetilaminopiridina) y se agitaron durante la noche. Después, se concentró al vacío y se redisolvió el residuo en ácido trifluoroacético/diclorometano 3/1 (2 ml, que contenían agua 5 %). La mezcla de reacción se agitó nuevamente durante la noche, seguido por concentración al vacío y purificación por HPLC.

Procedimiento general GP5.2

- 10 Se combinaron soluciones de anilina sustituida **C** (0,20 mmol en 0,8 ml de 1,2-dicloroetano) y HATU (0,40 mmol en 0,8 ml de 1,2-dicloroetano) y se añadió el correspondiente ácido (0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmol), seguido por agitación durante la noche. Después, se concentró al vacío y se redisolvió el residuo en ácido trifluoroacético (1 ml, que contenía agua 5 %). La mezcla de reacción se agitó nuevamente durante la noche, seguido por concentración al vacío y purificación por HPLC.

**Procedimiento general GP6.1**

- 15 Se disolvió anilina sustituida en bruto **F** (0,137 mmol) en dimetilformamida (2 ml en el caso de escala de 0,137 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente seguido por concentración al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío.
- 20 El en bruto se redisolvió en metanol (1 ml), se trató con amoníaco acuoso concentrado (70 μ l) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP6.2

- 25 Se añadió anilina sustituida en bruto **F** (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en NMP (0,4 ml) al correspondiente ácido (2 eq), seguido por HATU (2 eq) en NMP (0,8 ml) y *N*-metilmorfolina (4 eq) en NMP (0,27 ml, que contenía 2,5 % de 4-dimetilaminopiridina). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después, se añadió

metanol (1 ml) y amoníaco concentrado acuoso (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 días. La purificación por HPLC proveyó el compuesto **E** deseado.

Procedimiento general GP6.3

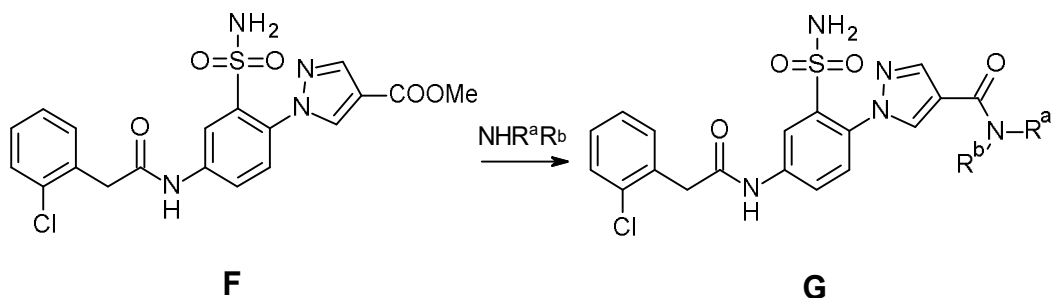
Se disolvió anilina sustituida en bruto **F** (0,137 mmol) en dimetilformamida (2 ml en el caso de escala de 0,137 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente seguido por concentración al vacío. Se añadió acetato de etilo y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío.

El en bruto se redisolvió en metanol (2 ml), se trató con amoníaco acuoso concentrado (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP6.4

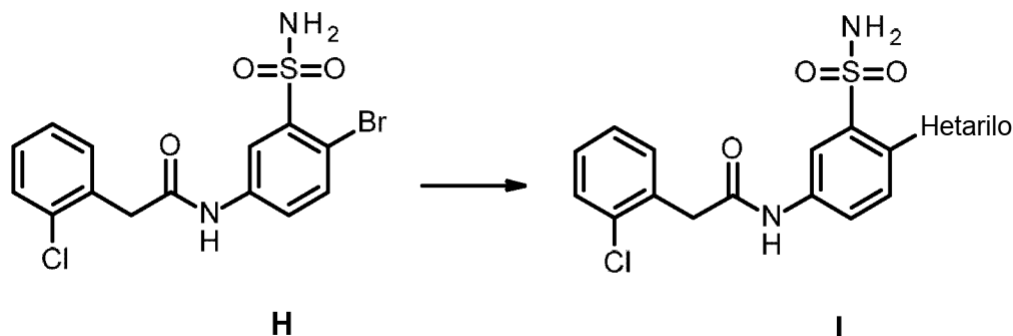
Se disolvió anilina sustituida en bruto **F** (0,137 mmol) en dimetilformamida (2 ml en el caso de escala de 0,137 mmol) seguido por el agregado del correspondiente ácido (cantidad tal como se indica en los ejemplos), *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 eq a base de ácido) y HATU (1,0 eq a base de ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente seguido por concentración al vacío. Se añadió diclorometano y agua, se secó la fase orgánica y se concentró al vacío.

El en bruto se redisolvió en metanol (2 ml), se trató con amoníaco acuoso concentrado (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.



Procedimiento general GP7.1

Se disolvió 1-(4-((2-clorofenil)acetil)amino)-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en THF (2 ml en el caso de escala de 0,22 mmol) y el vial se purgó con argón. Se añadió la correspondiente amina (2,5 eq), seguido por agregado de bis(trimetilaluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octano (DABAL-Me₃, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, detenido con HCl 1 M y se extrajo con etilacetato. Las fases orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron como se indica en los ejemplos.



Procedimiento general GP8.1

Se disolvió *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en metanol (1,5 ml en el caso de escala de 0,33 mmol) y se desgaseó con nitrógeno. Se añadió Bis(pinacolato)diboro (2,5 eq), mesilato[di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina]-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 eq) y se agitó durante 1 hora a 50 °C. Se retiró el catalizador por filtración y el filtrado se redujo al vacío.

El en bruto se redisolvió en *n*-propanol (1,5 ml en el caso de escala de 0,33 mmol), seguido por desgaseado con nitrógeno. Se añadió el correspondiente bromuro de hetarilo (2 eq), fluoruro de potasio (0,23 eq), bis(tri-*terc*-

butilfosfina)paladio(0) (0,05 eq) y trifenilfosfina (0,05 eq). Nuevamente se desgaseó con nitrógeno y se añadió fosfato de potasio (2,5 eq), seguido por irradiación durante 1 hora a 100 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se extrajo con agua/diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

5 Procedimiento general GP8.2

Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilensulfamoyl]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en metanol (3 ml en el caso de escala 0,59 mmol) y se desgaseó con nitrógeno. Se añadió Bis(pinacolato)diboro (2,5 eq), mesilato[di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 eq) y se agitó durante 1 hora a 50 °C. Se retiró el catalizador por filtración y el filtrado se redujo al vacío.

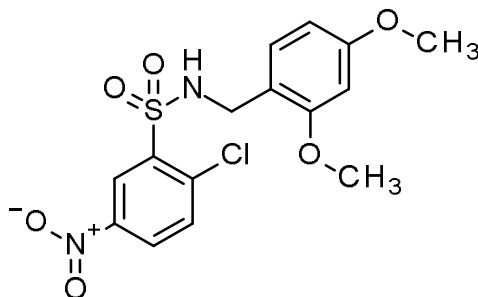
El en bruto se redisolvió en *n*-propanol (3 ml en el caso de escala de 0,59 mmol), seguido por desgaseado con nitrógeno. Se añadió el correspondiente bromuro de heterilo (2 eq), fluoruro de potasio (0,23 eq), bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) (0,05 eq) y trifenilfosfina (0,05 eq). Nuevamente se desgaseó con nitrógeno y se añadió fosfato de potasio (2,5 eq), seguido por irradiación durante 1 hora a 100 °C en el microondas.

Cualquier precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío y se redisolvió en metanol (2 ml en el caso de escala 0,59 mmol). Se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio (33 %, 2 ml). Se agitó hasta que la UPCL-EM mostró que se completó la desprotección. En la mayoría de los casos la agitación durante la noche fue suficiente, en determinados casos fue necesaria una agitación más prolongada y el agregado de solución acuosa de hidróxido de amonio adicional. La mezcla de reacción después se concentró al vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Síntesis de intermedios

Intermedio 1

2-Cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida

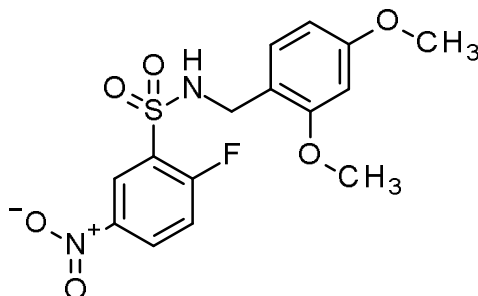


A una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobencensulfonilo (10,8 g, 42,2 mmol) en diclorometano (108 ml) se le añadieron bicarbonato de sodio (7,09 g, 84,4 mmol) y 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (7,05 g, 42,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, seguido de la adición de agua (75 ml) y acetato de etilo (75 ml). Después de agitar durante 10 min el precipitado resultante se separó mediante filtración y se secó a 40 °C durante la noche al vacío para dar el compuesto del título (14,1 g, 36,5 mmol, 86 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENeg): m/z = 385 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H).

Intermedio 2

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-flúor-5-nitrobencensulfonamida



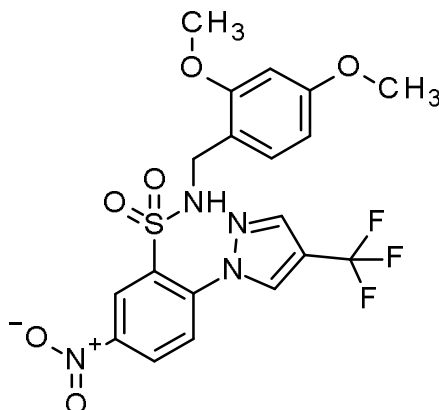
A una solución de 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,669 g, 4,00 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió en

enfriamiento con hielo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,29 g, 10,0 mmol). Durante 25 min se añadió una solución de cloruro de 2-flúor-5-nitrobencensulfonilo (0,958 g, 4,00 mmol) en diclorometano (10 ml) lentamente. Se continuó la agitación en enfriamiento con hielo durante 2 h, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía en columna en un sistema Biotage Isolera (gel de sílice, gradiente *n*-hexano/acetato de etilo) dio el compuesto del título (400 mg, 1,08 mmol, 27 % de rendimiento, pureza 70 %).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENneg): m/z = 369 [M-H]⁻

Intermedio 3

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida



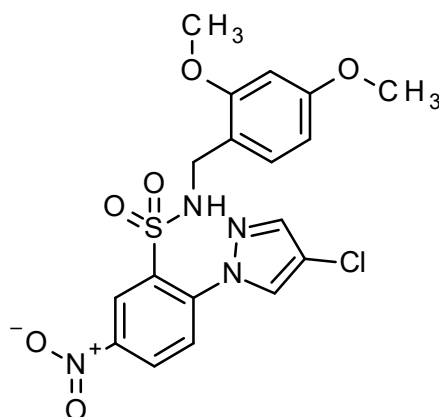
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (5,69 g, 14,7 mmol) en acetonitrilo (170 ml) se le añadieron 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (3,00 g, 22,1 mmol) y carbonato de potasio en polvo (6,09 g, 44,1 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título en bruto (7,50 g, cuant., aprox. 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 487 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H).

Intermedio 4

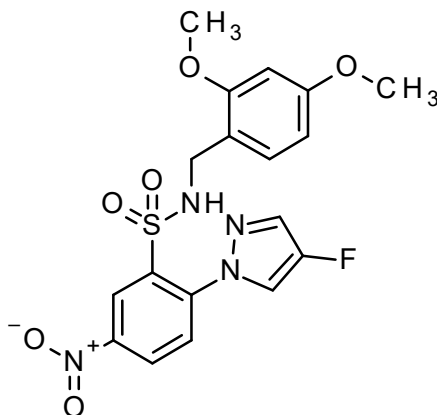
2-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (5,03 g, 13,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadieron 4-cloro-1*H*-pirazol (2,00 g, 19,5 mmol) y carbonato de potasio en polvo (5,39 g, 39,0 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto (6,27 g, cuant., aprox. 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

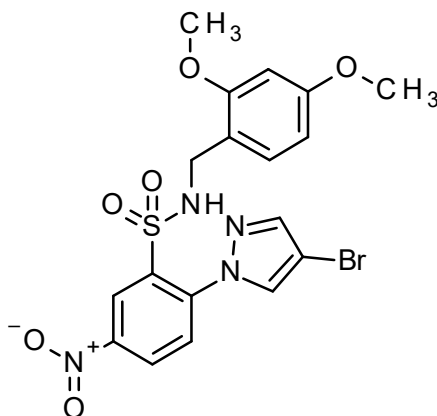
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

Intermedio 5***N*-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida**

A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (5,00 g, 11,6 mmol) en acetonitrilo (135 ml) se le añadieron 4-flúor-1*H*-pirazol (1,50 g, 17,4 mmol) y carbonato de potasio en polvo (4,82 g, 34,9 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto (5,54 g, cuant., aprox. 85 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

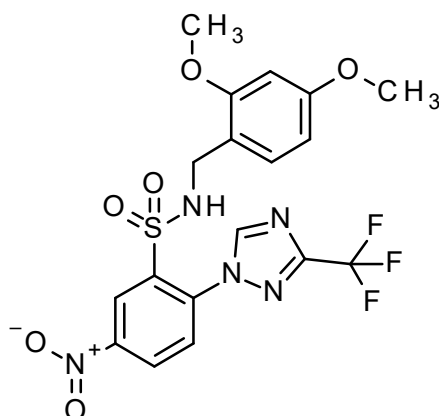
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 437 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H).

Intermedio 6**2-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida**

A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,75 g, 4,54 mmol) en acetonitrilo (53 ml) se le añadieron 4-bromo-1*H*-pirazol (1,00 g, 6,80 mmol) y carbonato de potasio en polvo (1,88 g, 13,6 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto (2,38 g, cuant., aprox. 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min; EM (IENpos): m/z = 497 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Intermedio 7***N*-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida**



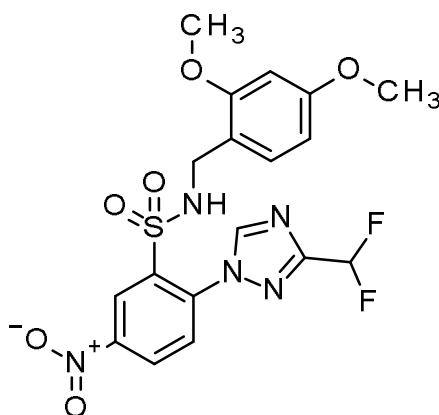
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (2,00 g, 5,17 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se le añadieron 3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,06 g, 7,76 mmol) y carbonato de potasio en polvo (2,14 g, 15,5 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto (2,33 g, 79 % de rendimiento., aprox. 85 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,21 (s, 1H).

Intermedio 8

2-[3-(Difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



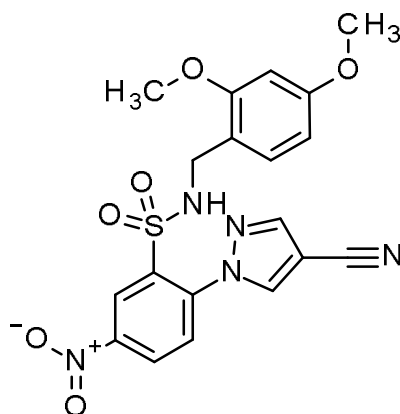
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,42 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (254 mg, 2,13 mmol) y carbonato de potasio en polvo (589 mg, 4,27 mmol) y se irradió durante una hora a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (504 mg, 1,07 mmol, 76 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 9,12 (s, 1H).

Intermedio 9

2-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



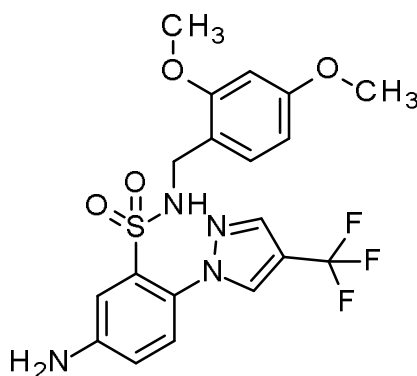
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenzensulfonamida (15,0 g, 38,8 mmol) en acetonitrilo (450 ml) se le añadieron 1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (5,41 g, 93,1 mmol) y carbonato de potasio en polvo (16,1 g, 116 mmol) y se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. El compuesto del título puro precipitó y se retiró por filtración (9,09 g 20,5 mmol, 53 % de rendimiento, 97 % de pureza). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio más compuesto del título en bruto (9,11 g., aprox. 60 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,17 min; EM (IENneg): m/z = 442 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (s a, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,41 - 8,54 (m, 2H), 9,17 (s a, 1H).

Intermedio 10

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamida



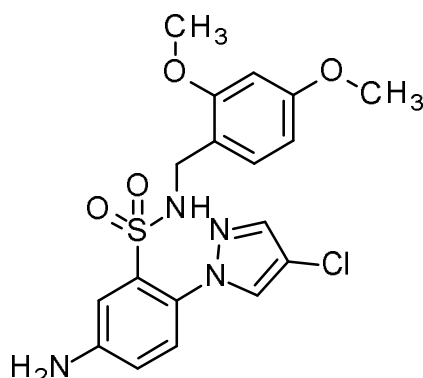
Se añadió Pd/C (10 % de carga, 750 mg) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamida (7,50 g, 14,7 mmol) en metanol (120 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo para disolver el producto precipitado, después se filtró, se lavó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (6,50 g, cuant., aprox. 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,70 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,41 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Intermedio 11

5-Amino-2-[4-cloro-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)benzensulfonamida



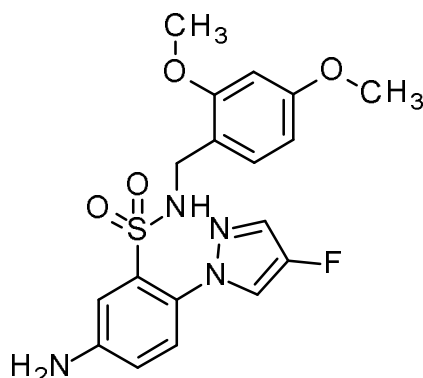
Se añadió Pt/C (10 % de carga, 600 mg) a una solución de 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida en bruto (6,27 g, 13,9 mmol) en etanol (100 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (5,99 g, cuant., aprox. 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 423 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,41 - 6,47 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Intermedio 12

5-Amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida



Se añadió Pt/C (10 % de carga, 1,76 g) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida en bruto (5,50 g, 12,6 mmol) en una mezcla de etanol (125 ml) y dioxano (200 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 8 h a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (5,07 g, cuant., aprox. 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

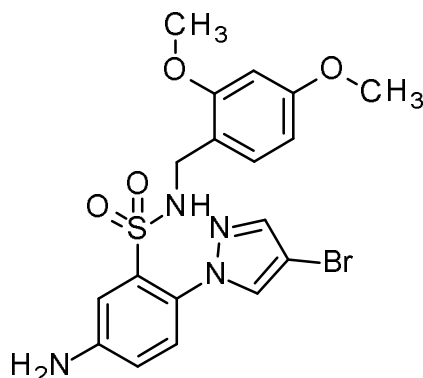
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min

EM (IENpos): m/z = 407 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,42 - 6,47 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Intermedio 13

5-Amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida



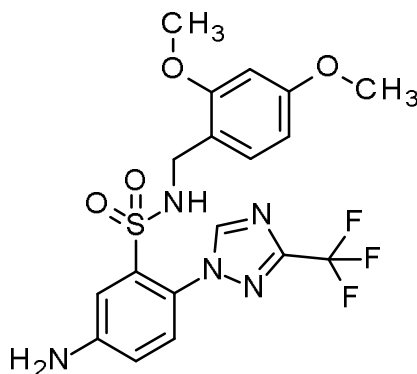
Se añadió Pt/C (10 % de carga, 1,76 g) a una solución de 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-yl)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida en bruto (5,60 g, 12,8 mmol) en etanol (140 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (1,87 g, cuant., aprox. 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 467 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,39 - 6,48 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,08 - 7,23 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Intermedio 14

5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida



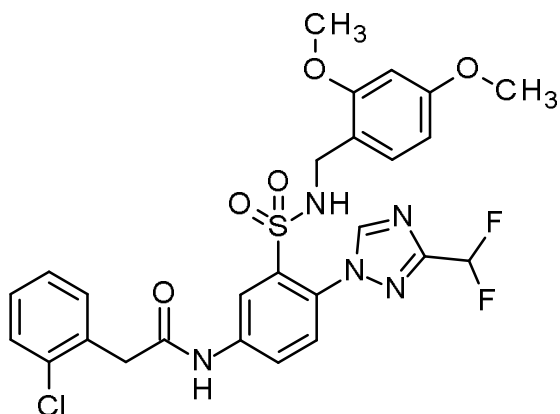
Se añadió Pd/C (10 % de carga, 170 mg) a una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida en bruto (2,33 g, 4,78 mmol) en metanol (45 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (2,04 g, cuant., aprox. 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 458 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,40 - 6,49 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,91 (d, 1H).

Intermedio 15

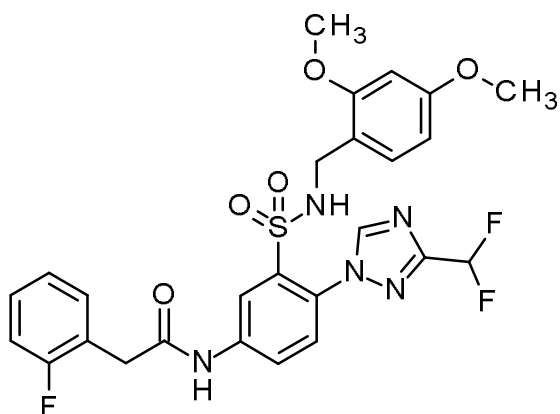
2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida



Se añadió Pd/C (10 % de carga, 22 mg) a una solución de 2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (252 mg, 0,53 mmol) en metanol (3,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en etanol (5 ml), se añadió platino/vanadio (55 mg, 1/2 % sobre carbón) y se agitó durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar 213 mg de 5-amino-2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. El material en bruto del paso previo (213 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (124 mg, 0,727 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (196 mg, 1,94 mmol) y HATU (276 mg, 0,727 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (112 mg, 0,189 mmol, 36 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 90 % de pureza). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 592 [M+H]⁺ RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,63 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,39 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Intermedio 16

***N*-{4-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se añadió Pd/C (10 % de carga, 22 mg) a una solución de 2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (252 mg, 0,53 mmol) en metanol (3,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió nuevamente en etanol (5 ml), se añadió platino/vanadio (55 mg, 1/2 % sobre carbón) y se agitó durante 3 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar 213 mg de 5-amino-2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. El material en bruto del paso previo (213 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (112 mg, 0,727 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (196 mg, 1,94 mmol) y HATU (276 mg, 0,727 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron,

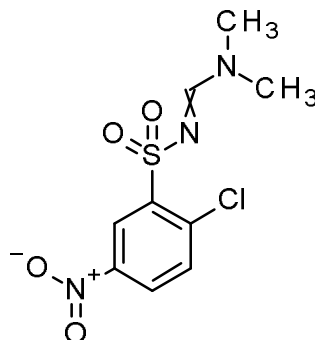
se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (94 mg, 0,163 mmol, 31 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min, EM (IENpos): m/z = 576 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,62 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,37 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Intermedio 17

2-Cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida



10 Se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,02 g, 25,4 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitrobencensulfonamida (3,00 g, 12,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (43 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. La concentración al vacío dio el compuesto del título en bruto (4,18 g, cuant.,

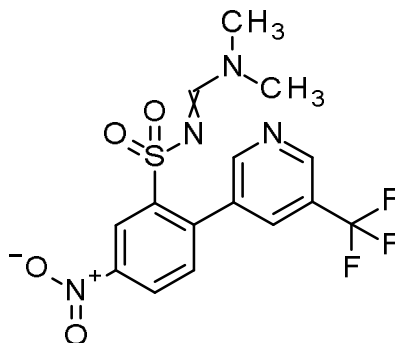
15 aprox. 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 292 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,94 - 2,96 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Intermedio 18

N-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida



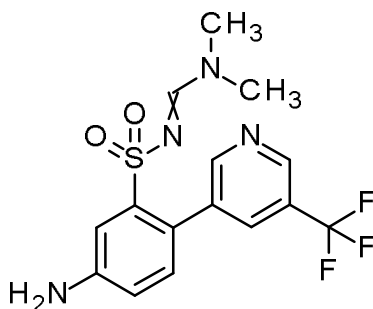
25 Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida (1,10 g, 3,77 mmol) en *n*-propanol desgasificado (33 ml) y se trató con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (1,08 g, 5,68 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (132 mg, 0,189 mmol) y trifenilfosfina (49,5 mg, 0,189 mmol). Se añadió solución acuosa desgasificada de carbonato de potasio 2 M (5,65 ml), el vial se selló y se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se concentró al vacío.

La molécula deseada parcialmente desprotegida se protegió nuevamente como se describió previamente agitando a temperatura ambiente con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina en NDMF. La mezcla de reacción se concentró al

30 vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (174 mg, 0,432 mmol, 11 % de rendimiento, 95 % de pureza).

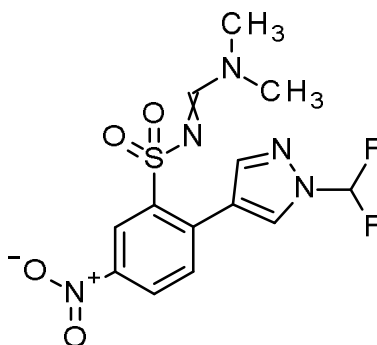
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 403 [M+H]⁺

35 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,76 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,09 (dd, 1H).

Intermedio 19**5-Amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida**

Se añadió Pd/C (10 % de carga, 21 mg) a una solución de *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (174 mg, 0,39 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y dioxano (10 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (140 mg, cuant., 95 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 373 [M+H]⁺

Intermedio 20**2-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida**

Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 3,43 mmol) en *n*-propanol desgasificado (30 ml) y se trató con 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,25 g, 5,14 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (121 mg, 0,171 mmol) y trifenilfosfina (45,0 mg, 0,171 mmol). Se añadió solución acuosa desgasificada de carbonato de potasio 2 M (5,14 ml), el vial se selló y se agitó durante 16 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y después se concentró al vacío.

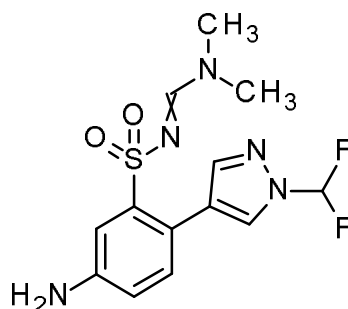
El residuo se disolvió nuevamente en una mezcla de metanol (25 ml) y *n*-propanol (25 ml) y se añadió amoníaco acuoso concentrado (50 ml) para desproteger completamente la molécula deseada para facilitar la purificación. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron, y después se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-nitrobencensulfonamida (383 mg).

Después, la molécula deseada desprotegida se protegió nuevamente como se describe precedentemente agitando a temperatura ambiente con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina en DMF. La concentración al vacío dio el compuesto del título (418 mg) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 374 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,76 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

Intermedio 21**5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida**

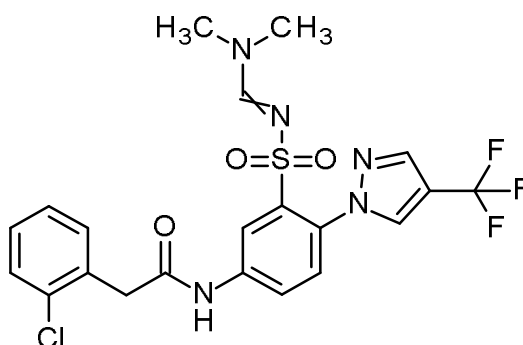


Se añadió Pd/C (10 % de carga, 54 mg) a una solución de 2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida (418 mg, 1,01 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y dioxano (10 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y el material filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (370 mg, cuant., 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 344 [M+H]⁺

Intermedio 22

2-(2-Clorofenil)-N-(3-[[[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida



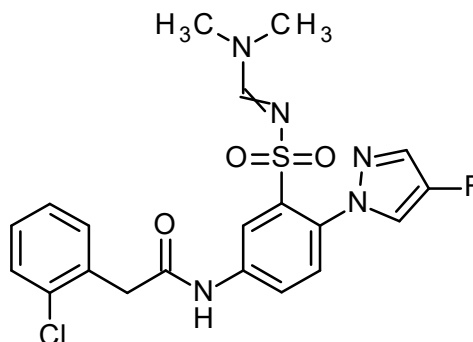
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida (2,00 g, 3,92 mmol) en dimetilformamida (13,3 ml) y se trató con dimetilacetato de dimetilformamida (935 mg, 7,85 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. El compuesto deseado había precipitado parcialmente. La fase orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó adicionalmente agitando como suspensión en *n*-propanol, después se filtró. Las fracciones precipitadas se combinaron para dar el compuesto del título con pureza suficiente para los pasos siguientes (1,33 g, 2,59 mmol, 66 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 514 [M+H]⁺

Isómero E/Z mayoritario RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,77 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 10,80 (s, 1H).

Intermedio 23

2-(2-Clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]-4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida

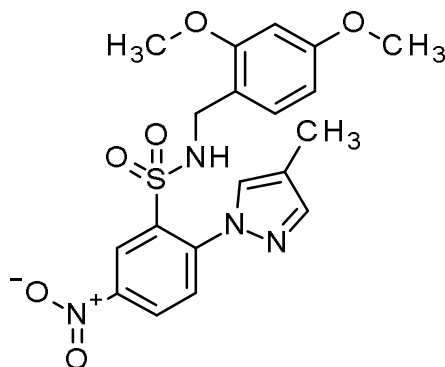


Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (125 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y se trató con dimetilacetato de dimetilformamida (72,9 mg, 0,61 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se redujo al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título con pureza suficiente para los pasos siguientes (167 mg, quant).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 464 [M+H]⁺

Intermedio 24

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida



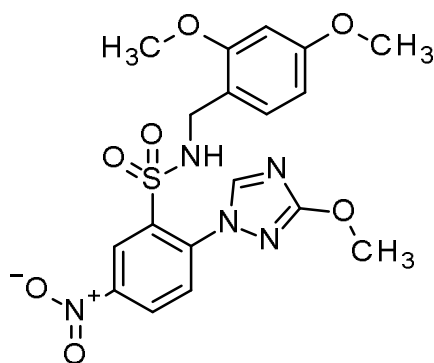
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (800 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadieron 4-metil-1*H*-pirazol (260 µl, 3,1 mmol, CAS-RN 7554-65-5) y carbonato de potasio en polvo (857 mg, 6,20 mmol) y se irradió durante 2 h a 140 °C en el microondas. Después de la adición de más 4-metil-1*H*-pirazol (347 µl, 4,1 mmol) la mezcla nuevamente se irradió durante 2 h a 140 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (718 mg, 64 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 25

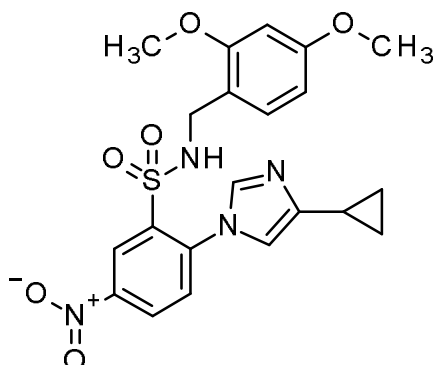
N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (19 ml) se le añadieron 3-metoxi-4*H*-1,2,4-triazol (269 mg, 2,71 mmol) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (293 mg, 31 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺

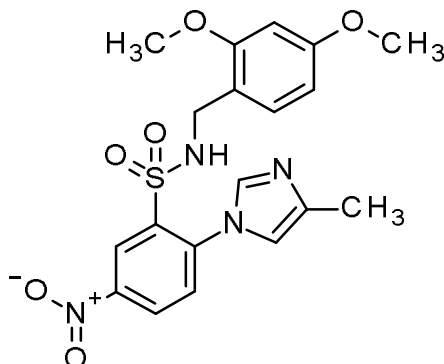
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,30 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Intermedio 26**2-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida**

A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadieron 5-ciclopropil-1H-imidazol (294 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 89830-98-8) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 h a 120 °C en el microondas. Se añadió 4-ciclopropil-1H-imidazol (196 mg, 1,81 mmol), y la irradiación de microondas se continuó durante 2 h a 140 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (309 mg, 22 % de rendimiento, 60 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,71 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

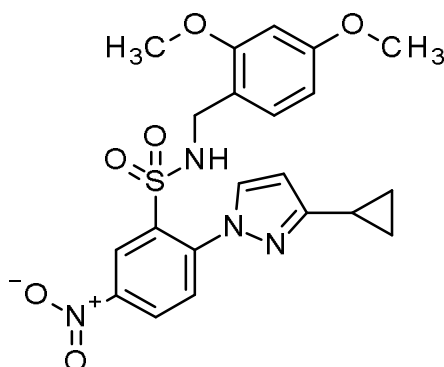
Intermedio 27**N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida**

A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadieron 5-metil-1H-imidazol (223 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 822-36-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 h a 110 °C en el microondas. Se añadió 4-metil-1H-imidazol (223 mg, 2,71 mmol), y la irradiación de microondas se continuó durante 2 h a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (252 mg, 29 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,18 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 (t, 1H).

Intermedio 28**2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida**

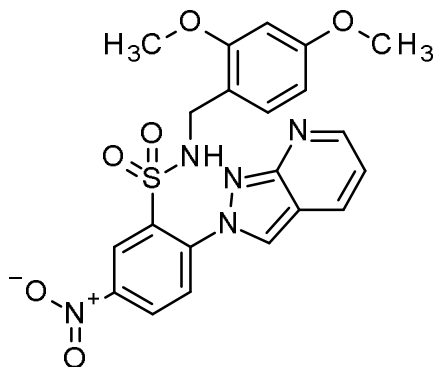


A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se le añadieron 3-ciclopropil-1*H*-pirazol (240 μ l, 2,71 mmol, CAS-RN 100114-57-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 h a 120 °C en el microondas. Se añadió 5-ciclopropil-1*H*-pirazol (240 μ l, 2,71 mmol), y la irradiación de microondas se continuó durante 2 h a 140 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (187 mg, 21 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,34 min, EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,76 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,39 (dd, 1H).

Intermedio 29

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)bencensulfonamida



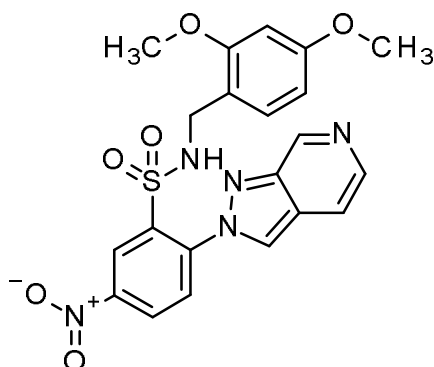
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se le añadieron 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-73-8) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (428 mg, 37 % de rendimiento, 70 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Intermedio 30

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)bencensulfonamida



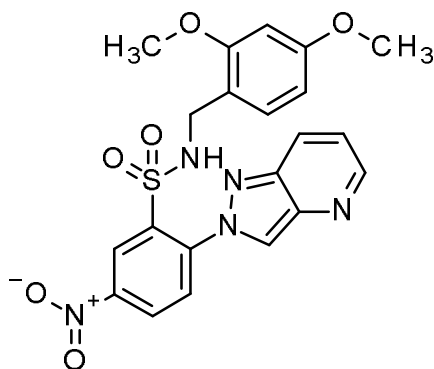
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se le añadieron 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-47-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (610 mg, 72 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min, EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

Intermedio 31

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)bencensulfonamida



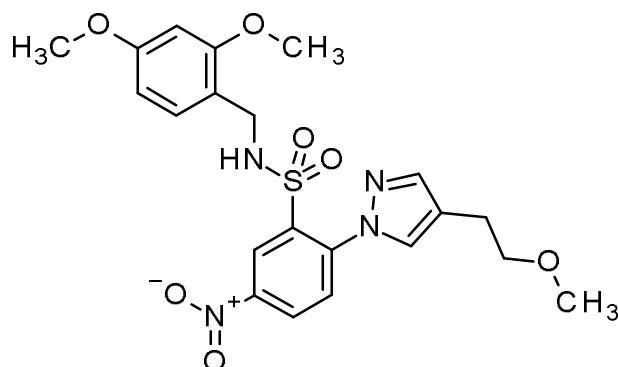
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se le añadieron 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 272-52-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (270 mg, 20 % de rendimiento, 60 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H).

Intermedio 32

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida



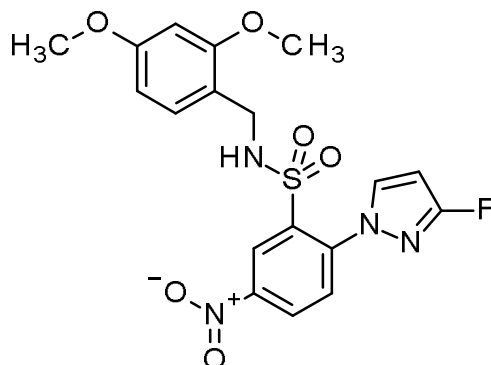
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,41 g, 3,65 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadieron 4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol (260 μ l, 3,1 mmol, CAS-RN 1696383-18-12) y carbonato de potasio en polvo (1,51 g, 10,9 mmol) y se irradió durante 2 h a 140 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC (300 mg, 15 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,75 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 33

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida



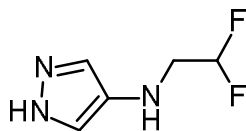
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (19 ml) se le añadieron 3-flúor-1*H*-pirazol (234 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 14521-81-4) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 h a 120 °C en el microondas. Se añadió 3-flúor-1*H*-pirazol (234 mg, 2,71 mmol), y la irradiación de microondas se continuó durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (567 mg, 61 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 437 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H).

Intermedio 34

N-(2,2-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina



A una solución de 1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 95 % de pureza, 3,43 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se le añadieron

trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetil (690 μ l, 5,1 mmol, CAS-RN 74427-22-8), carbonato de potasio en polvo (1,06 g, 7,65 mmol), y trietilamina (720 μ l, 5,1 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. Para el tratamiento posterior, se filtró, y el sólido se enjuagó con acetato de etilo. La concentración del material filtrado al vacío seguida por cromatografía ultrarrápida dio el compuesto del título (505 mg, 90 % de rendimiento, 90 % de pureza).

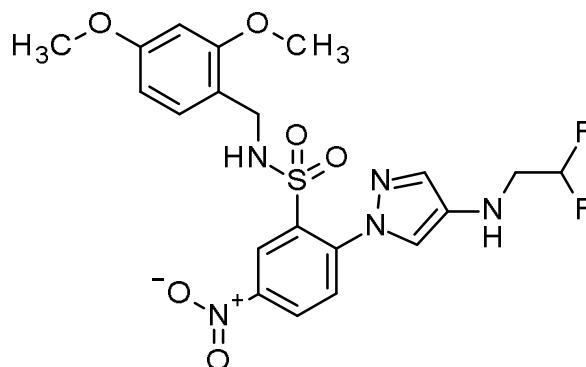
5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,43 min

EM (IENpos): m/z = 148 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,23 (tdd, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,05 (tt, 1H), 7,12 (s, 2H), 12,10 (s, 1H).

Intermedio 35

2-{4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



10

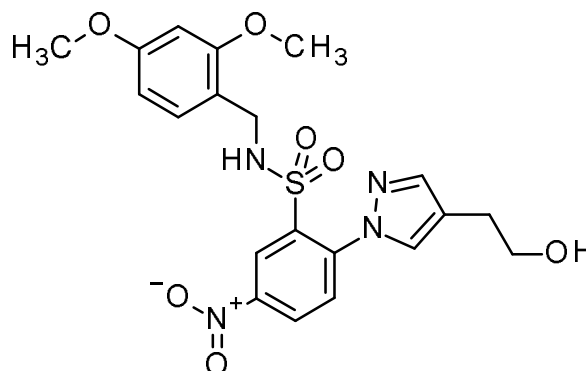
A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (623 mg, 1,53 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se le añadieron N-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-amina (500 mg, 3,06 mmol) y carbonato de potasio en polvo (634 mg, 4,59 mmol) y se irradió durante 12 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (280 mg, 31 % de rendimiento, 85 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 498 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,38 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,15 (tt, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Intermedio 36

20 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida

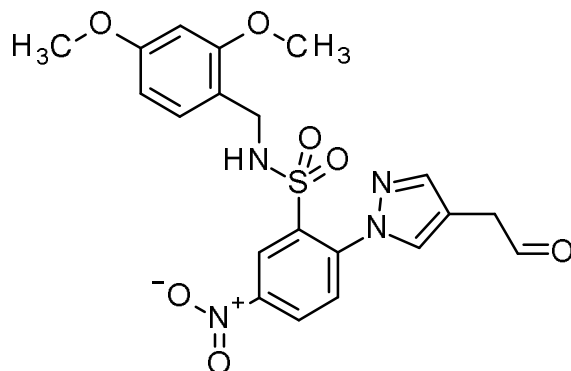


25 A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (661 mg, 1,71 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se le añadieron 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (383 mg, 3,42 mmol, CAS-RN 180207-57-2) y carbonato de potasio en polvo (944 mg, 6,83 mmol), y la mezcla se irradió durante 2 h a 140 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (285 mg, 34 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 463 (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,66 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (td, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

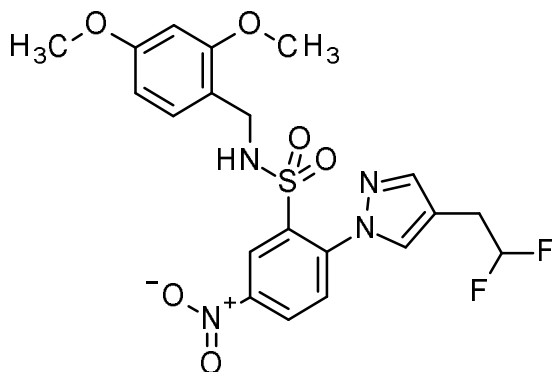
Intermedio 37

***N*-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida**

A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida (279 mg, 573 μ mol, 95 % de pureza) en diclorometano (19 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1 λ^5 ,2-benciodoxol-3(1*H*)-ona (486 mg, 1,15 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %) y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (1:1), y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (440 mg, 33 % de rendimiento, 20 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 461 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,17 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,71 (t, 1H).

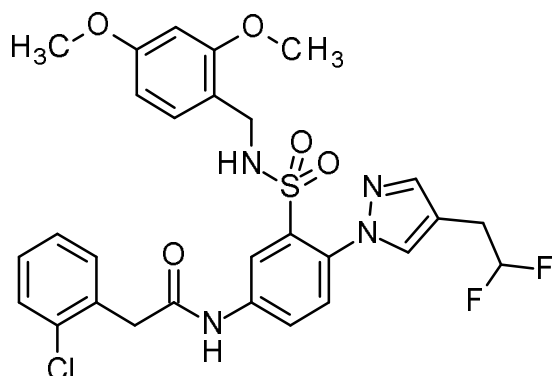
Intermedio 38**2-[4-(2,2-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida**

A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida en bruto (440 mg, 191 μ mol, 20 % de pureza) en tetrahidrofurano (500 μ l) se le añadió 2-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-(trifluoro- λ^4 -sulfanil)etanamina (210 ml, 2,7 M en tolueno, 570 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y con salmuera. La fase orgánica se secó usando un filtro Whatman y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio el compuesto del título (56 mg, 43 % de rendimiento, 70 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 483 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,16 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,26 (tt, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Intermedio 39**2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida**



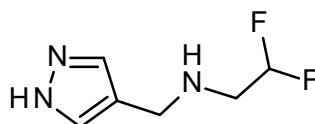
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (530 mg, 2,35 mmol) a una solución de 2-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (227 mg, 469 μmol) en dioxano (6 ml), después se agitó durante 6 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar 245 mg de 5-amino-2-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (217 mg) se disolvió en DMF (6 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (84 mg, 492 μmol), *N,N*-diisopropiletilamina (230 μl , 1,3 mmol) y HATU (187 mg, 492 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (336 mg, 40 % de pureza, 47 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 605 (M+H)⁺

Intermedio 40

2,2-Difluoro-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)etanamina



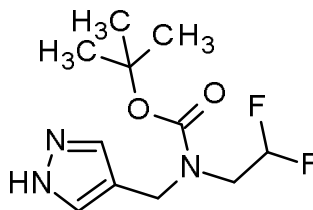
A una solución de diclorhidrato de 1-(1H-pirazol-4-il)metanamina (500 mg, 2,94 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo (590 μl , 4,4 mmol, CAS-RN 74427-22-8), carbonato de potasio en polvo (1,02 g, 7,35 mmol), y trietilamina (1,2 ml, 8,8 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 4 h y a 70 °C durante la noche. Para el tratamiento posterior, se filtró, y el sólido se enjuagó con diclorometano. La concentración del material filtrado al vacío seguida por extracción del residuo con diclorometano y evaporación de la fase orgánica dio el compuesto del título (482 mg, 86 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,49 min; EM (IENpos): m/z = 162 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,61 (s, 2H), 5,98 (tt, 1H), 7,50 (s, 2H).

Intermedio 41

(2,2-difluoroetil)(1H-pirazol-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo



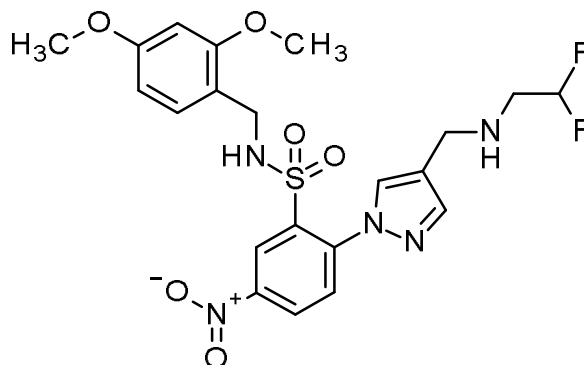
A una solución de 2,2-difluoro-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)etanamina (370 mg, 2,30 mmol) en diclorometano (23 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (551 mg, 2,53 mmol), y la mezcla se agitó durante 90 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (302 mg, 45 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 262 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,62 (s, 2H), 5,99 (tt, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,12 (s, 2H).

Intermedio 42

2-(4-[(2,2-Difluoroetil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



5

A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (200 mg, 517 μmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron (2,2-difluoroetil)(1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 90 % de pureza, 1,03 mmol) y carbonato de potasio en polvo (286 mg, 2,07 mmol), y la mezcla se irradió durante 4 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (84 mg, 22 % de rendimiento, 70 % de pureza).

10

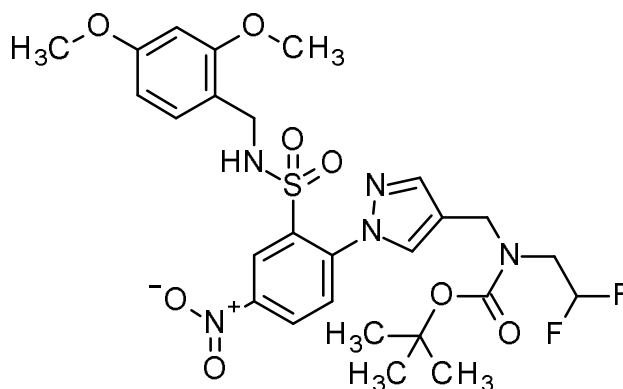
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min: EM (IENpos): m/z = 512 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,89 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 6,02 (tt, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,41 (dd, 1H).

15

Intermedio 43

(2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 2-(4-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (370 mg, 723 μmol) en diclorometano (7 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (174 mg, 796 μmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4,4 mg, 36 μmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió otra porción de dicarbonato de di-*terc*-butilo (174 mg, 796 μmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4,4 mg, 36 μmol), y la agitación se continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación adicional (150 mg, 17 % de rendimiento, 50 % de pureza).

25

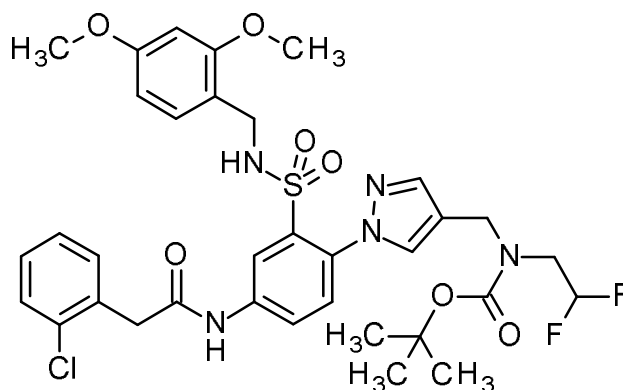
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,42 min

EM (IENpos): m/z = 612 (M+H)⁺

Intermedio 44

{[1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo

30



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (277 mg, 1,23 mmol) a una solución de (2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazol-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 123 μ mol, 50 % de pureza) en dioxano (3 ml), después se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se

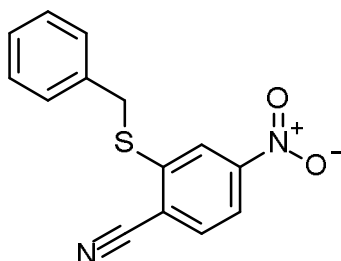
añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se lavó con salmuera, se secó usando sulfato de sodio, y se concentró al vacío para dar 74 mg de [(1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1*H*-pirazol-4-il)metil](2,2-difluoroetil)carbamato de *tert*-butilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (74 mg) se disolvió en DMF (2,5 ml), después se añadió ácido (2-clorofenil)acético (33 mg, 191 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (89 μ l, 510 μ mol) y HATU (72,6 mg, 191 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (76 mg, 50 % de pureza, 42 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 734 (M+H)⁺

Intermedio 45

2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo

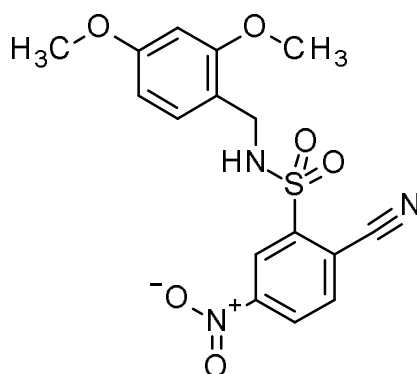


A una solución de 2-bromo-4-nitrobenzonitrilo (400 mg, 1,76 mmol) en dioxano (34 ml) se le añadieron fenilmetanotiol (197 μ l, 1,67 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (51 mg, 88 μ mol), aducto tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo (91 mg, 88 μ mol), y *N,N*-diisopropiletilamina (614 μ l, 3,5 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se recogió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (457 mg, 91 % de rendimiento, 95 % de pureza).

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,58 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Intermedio 46

2-Ciano-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



Se agitó 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo (450 mg, 1,55 mmol, 95 % de pureza) con *N*-clorosuccimida (634 mg, 4,75 mmol) en ácido acético (15 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 390 mg de cloruro de 2-ciano-5-nitrobencensulfonilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

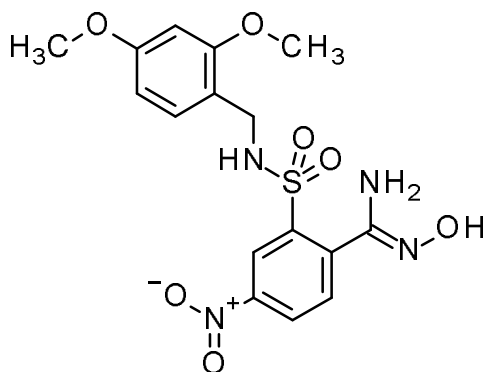
El material en bruto del paso previo (390 mg) se disolvió en diclorometano (7,7 ml), después se añadieron 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (291 mg, 1,74 mmol), y carbonato ácido de sodio (531 mg, 6,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se recogió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (118 mg, 12 % de rendimiento, 60 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 378 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,11 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,76 (t, 1H).

Intermedio 47

2-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-*N'*-hidroxi-4-nitrobencencarboximidamida



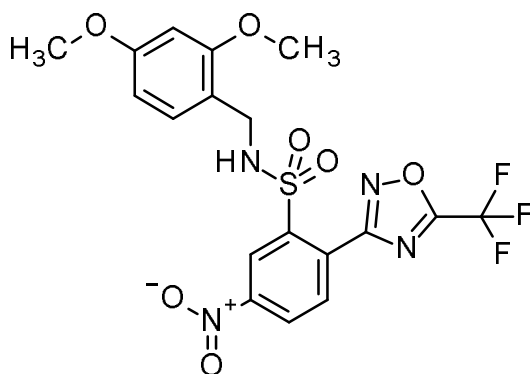
Se disolvió cloruro de hidroxiamonio (258 mg, 3,71 mmol) en DMSO (5 ml). Se añadió *tert*-butilato de potasio (416 mg, 3,71 mmol) en pequeñas porciones a 10 °C, después se agitó durante 1 h. Después se añadió una solución de 2-ciano-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (140 mg, 371 μmol) en DMSO (3 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título (126 mg, 74 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENneg): m/z = 409 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,47 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).

Intermedio 48

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonamida



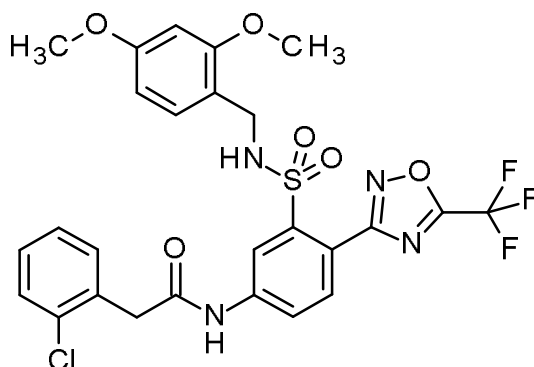
Se agitó 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-*N*-hidroxi-4-nitrobencencarboximidamida (125 mg, 305 μ mol) con anhídrido trifluoroacético (47 μ l, 340 μ mol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a reflujo durante 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más anhídrido trifluoroacético (43 μ l, 300 μ mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (87 mg, 56 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,36 min; EM (IENneg): m/z = 487 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,54 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Intermedio 49

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida



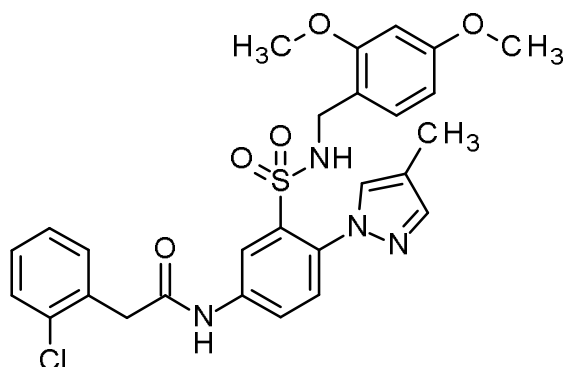
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (196 mg, 870 μ mol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonamida (85,0 mg, 174 μ mol) en dioxano (2,2 ml), después se agitó durante 4 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró al vacío para dar 74 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (70 mg) se disolvió en DMF (3 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (31,3 mg, 183 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (110 μ l, 610 μ mol) y HATU (69,7 mg, 183 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (112 mg, 40 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,36 min; EM (IENneg): m/z = 609 (M-H)⁻

Intermedio 50

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida



Se añadió platino/vanadio (130 mg, 1/2 % sobre carbón) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (540 mg, 80 % de pureza, 1,00 mmol) en etanol (12 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar 520 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

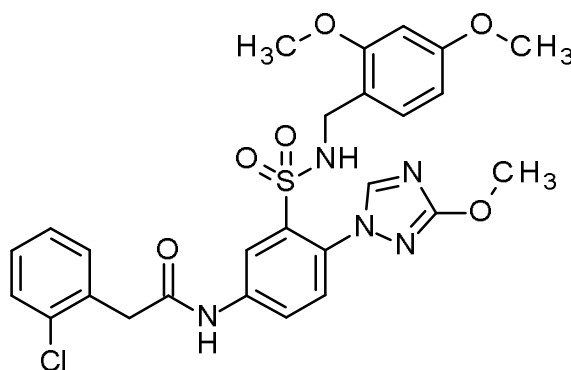
El material en bruto del paso previo (520 mg) se disolvió en DMF (13 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (331 mg, 1,94 mmol), DMF (900 µl, 5,2 mmol) y HATU (737 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (176 mg, 60 % de pureza, 19 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Intermedio 51

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida



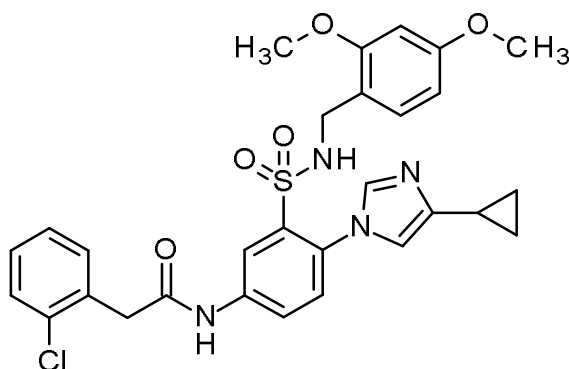
Se añadió platino/vanadio (71 mg, 1/2 % sobre carbón) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (290 mg, 85 % de pureza, 0,55 mmol) en etanol (6 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para dar 520 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (200 mg) se disolvió en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (331 mg, 1,94 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (332 µl, 1,9 mmol) y HATU (272 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (17 mg, 60 % de pureza, 3 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 572 [M+H]⁺

Intermedio 52

2-(2-Clorofenil)-*N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida



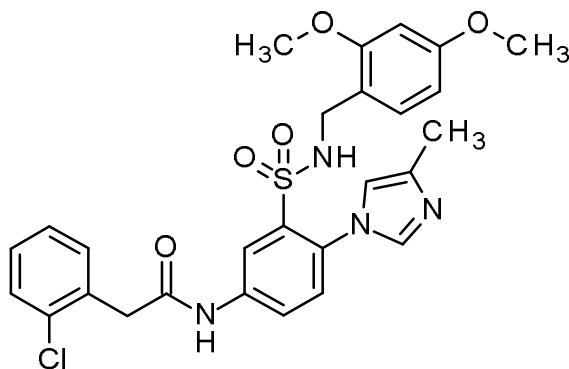
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (244 mg, 1,08 mmol) a una solución de 2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (99,0 mg, 216 μ mol) en dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se lavó con salmuera, se secó usando un filtro Whatman, y se concentró al vacío para dar 140 mg de 5-amino-2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (140 mg) se disolvió en DMF (3,4 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (83,6 mg, 490 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (230 μ l, 1,3 mmol) y HATU (186 mg, 490 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (35 mg, 52 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 581 [M+H]⁺

Intermedio 53

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil}acetamida



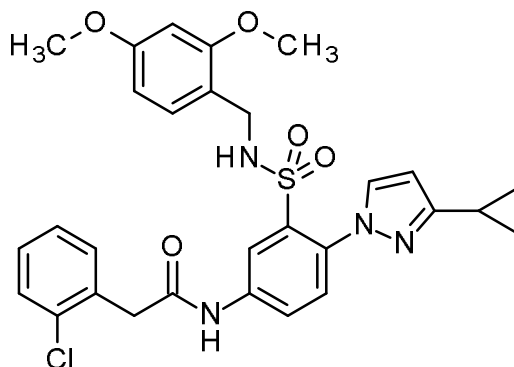
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (784 mg, 1,08 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (300 mg, 695 μ mol) en dioxano (16 ml) y se agitó durante 2,5 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 243 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (243 mg) se disolvió en DMF (6,2 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 904 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (420 μ l, 2,4 mmol) y HATU (344 mg, 904 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC (69 mg, 85 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,19 min, EM (IENpos): m/z = 555 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,13 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,89 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Intermedio 54

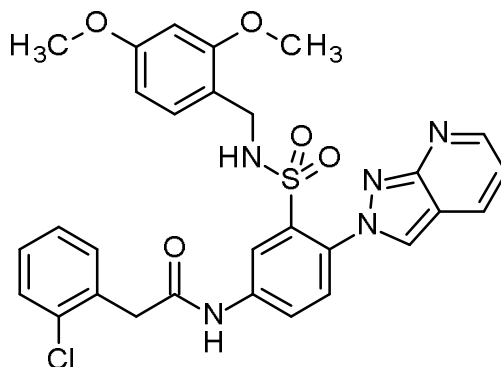
2-(2-Clorofenil)-N-{4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (437 mg, 1,94 mmol) a una solución de 2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenzensulfonamida (187 mg, 387 μ mol) en dioxano (9 ml) y se agitó durante 4,5 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 170 mg de 5-amino-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)benzensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (170 mg) se disolvió en DMF (3,3 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (81 mg, 475 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (220 μ l, 1,3 mmol) y HATU (180 mg, 475 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (306 mg, 60 % de pureza, 82 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,39 min; EM (IENpos): m/z = 581 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Intermedio 55**2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil}acetamida**

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (721 mg, 3,19 mmol) a una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benzensulfonamida (428 mg, 70 % de pureza, 639 μ mol) en dioxano (15 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 339 mg de 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benzensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (339 mg) se disolvió en DMF (6,4 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (158 mg, 925 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (430 μ l, 2,5 mmol) y HATU (352 mg, 925 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 100 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (751 mg, 45 % de pureza, 89 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

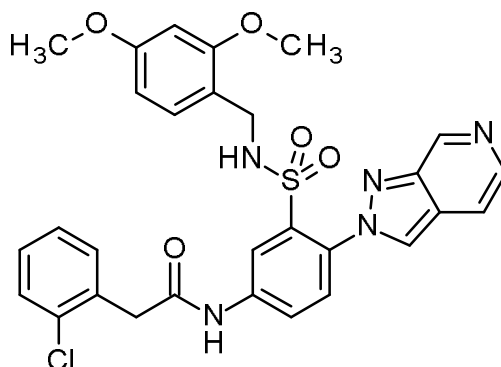
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 592 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,68 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H),

7,10 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,52 (dd, 1H), 10,74 (s, 1H).

Intermedio 56

2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida



5

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,39 g, 6,17 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)bencensulfonamida (610 mg, 1,23 mmol) en dioxano (28 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 498 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

10

El material en bruto del paso previo (498 mg) se disolvió en DMF (9,9 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (246 mg, 1,44 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) y HATU (549 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,09 g, 50 % de pureza, 75 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

15

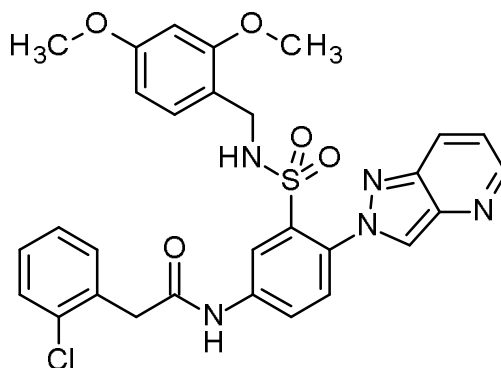
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 592 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,67 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

20

Intermedio 57

2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida



25

Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (389 mg, 1,72 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)bencensulfonamida (270 mg, 60 % de pureza, 345 µmol) en dioxano (8 ml) y se agitó durante 195 min a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 214 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

30

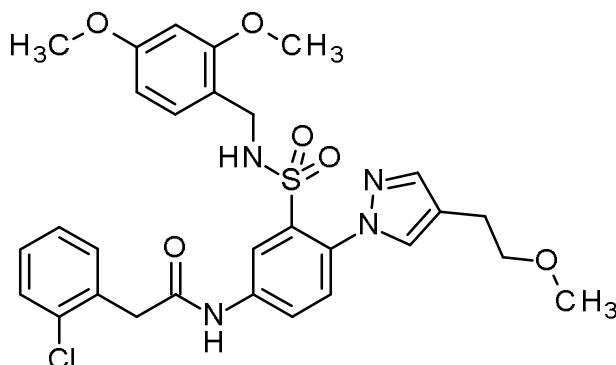
El material en bruto del paso previo (214 mg) se disolvió en DMF (3 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (75 mg, 437 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (25 µl, 150 µmol) y HATU (166 mg, 437 µmol). La mezcla

de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (405 mg, 25 % de pureza, 50 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,25 min; EM (IENneg): m/z = 590 [M-H]⁻

Intermedio 58

2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida



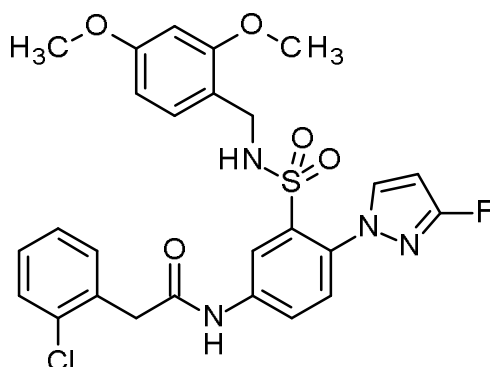
10 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (389 mg, 1,72 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida (928 mg, 80 % de pureza, 1,56 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para dar 578 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

15 El material en bruto del paso previo (255 mg) se disolvió en DMF (6 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (195 mg, 1,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol) y HATU (434 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (556 mg, 50 % de pureza, 30 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

20 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 599 [M+H]⁺

Intermedio 59

2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida



25 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,21 g, 5,36 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 85 % de pureza, 1,07 mmol) en dioxano (25 ml) y se agitó durante 3 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 1,0 g de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

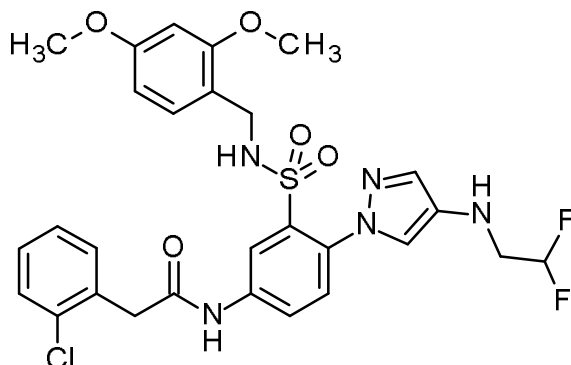
30 El material en bruto del paso previo (1,0 g) se disolvió en DMF (7,6 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (189 mg, 1,11 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (64 µl, 370 µmol) y HATU (421 mg, 1,11 mmol). La

mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (847 mg, 40 % de pureza, 57 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,34 min; EM (IENpos): m/z = 559 [M+H]⁺

Intermedio 60

2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida



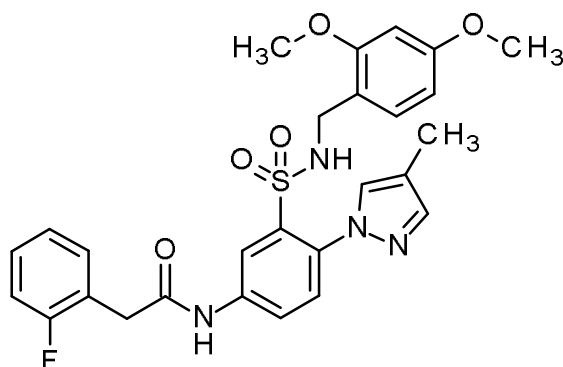
10 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (318 mg, 1,41 mmol) a una solución de 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenzensulfonamida (140 mg, 281 µmol) en dioxano (3,6 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 114 mg de 5-amino-2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)benzensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

15 El material en bruto del paso previo (107 mg) se disolvió en DMF (4,5 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (48 mg, 282 µmol), N,N-diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) y HATU (107 mg, 282 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (196 mg, 30 % de pureza, 34 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

20 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 620 [M+H]⁺

Intermedio 61

25 **N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



30 Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,49 g, 6,61 mmol) a una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobenzensulfonamida (715 mg, 80 % de pureza, 1,32 mmol) en dioxano (17 ml) y se agitó durante 4,5 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 440 mg de 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (435 mg) se disolvió en DMF (8 ml), después se añadieron ácido (2-

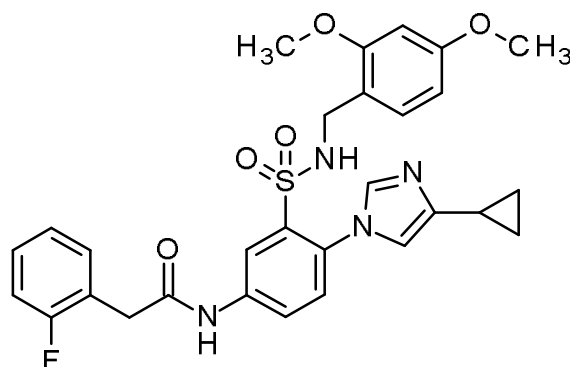
fluorofenil)acético (187 mg, 1,22 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (565 µl, 3,2 mmol) y HATU (462 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (634 mg, 65 % de pureza, 58 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 539 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Intermedio 62

2-(2-Fluorofenil)-*N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida



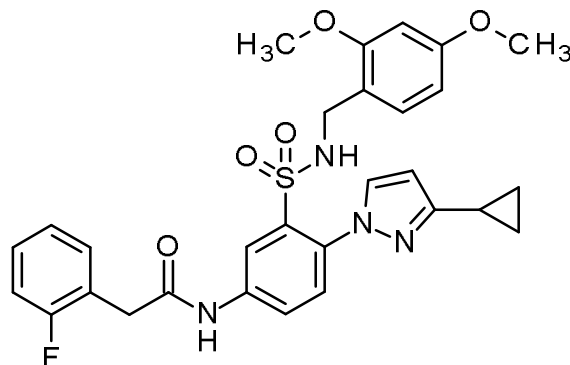
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (650 mg, 2,88 mmol) a una solución de 2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (440,0 mg, 60 % de pureza, 576 µmol) en dioxano (13 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 252 mg de 5-amino-2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (250 mg) se disolvió en DMF (1,2 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (27,0 mg, 175 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (81 µl, 470 µmol) y HATU (67 mg, 175 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y durante otras 2,5 h a 100 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (50 mg, 50 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 565 [M+H]⁺

Intermedio 63

N-{4-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (783 mg, 3,47 mmol) a una solución de 2-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (530 mg, 60 % de pureza, 694 µmol) en dioxano (16 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 315 mg de 5-amino-2-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-

1-*il*)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

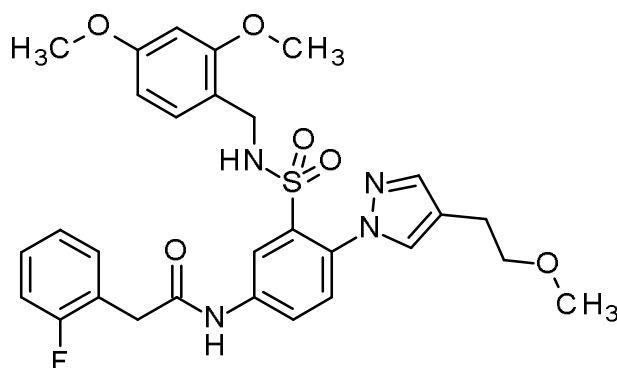
El material en bruto del paso previo (315 mg) se disolvió en DMF (5,7 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (127 mg, 827 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (380 μ l, 2,2 mmol) y HATU (314 mg, 827 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (507 mg, 50 % de pureza, 65 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 565 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Intermedio 64

***N*-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-*il*]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



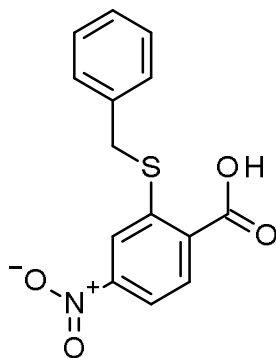
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (389 mg, 1,72 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-*il*]-5-nitrobencensulfonamida (928 mg, 80 % de pureza, 1,56 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando sulfato de sodio, y se concentraron al vacío para dar 578 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-*il*]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (255 mg) se disolvió en DMF (6 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (176 mg, 1,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (400 μ l, 2,3 mmol) y HATU (434 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (503 mg, 50 % de pureza, 28 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min; EM (IENpos): m/z = 583 [M+H]⁺

Intermedio 65

ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico



A una solución de ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (5,00 g, 20,3 mmol) en dioxano (500 ml) se le añadieron fenilmetanotiol (2,4 ml, 20,3 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (588 mg, 1,02 mmol), aducto

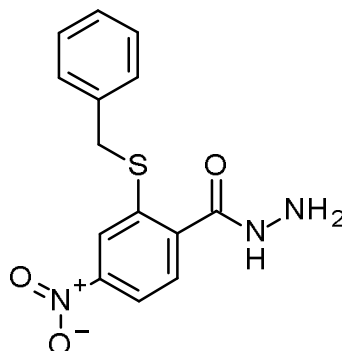
tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) cloroformo (1,05 g, 1,02 μ mol), y *N,N*-diisopropiletilamina (7,1 ml, 41 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (6,2 g, 96 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENneg): m/z = 288 (M-H)⁻

5 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,37 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Intermedio 66

2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida



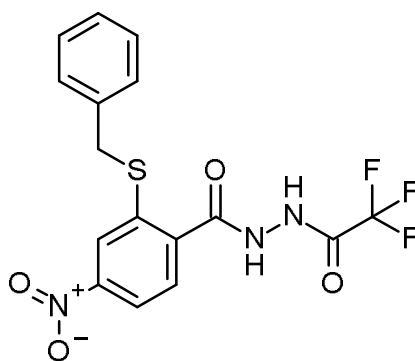
10 A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (8,41 g, 29,1 mmol) en tetrahidrofurano (220 ml) se le añadieron *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (6,6 g, 32 mmol), 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (3,68 g, 32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (5,6 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió hidrato de hidrazina (1:1) (1,6 ml, 32 mmol), y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 21 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3,71 g, 36 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 304 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,36 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

20 Intermedio 67

2-(Bencilsulfanil)-4-nitro-*N'*-(trifluoroacetil)benzohidrazida

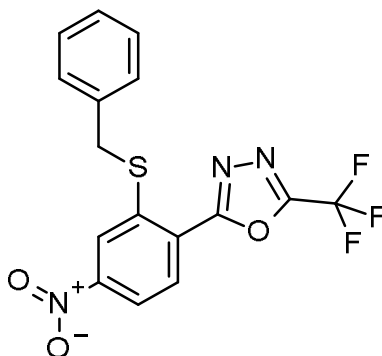


25 A una suspensión de 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida (3,70 g, 85 % de pureza, 10,4 mmol) en acetonitrilo (86 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 12 mmol), y anhídrido trifluoroacético (1,6 ml, 11 mmol) a -50 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. La reacción se vertió sobre solución acuosa de hidróxido de sodio (5 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4,35 g, 84 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENneg): m/z = 398 (M-H)⁻

30 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,38 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

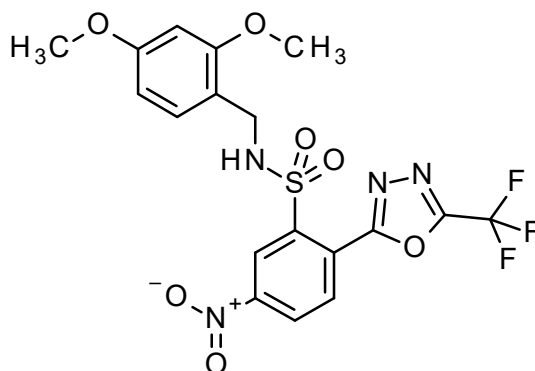
Intermedio 68

2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol

Una solución de 2-(bencilsulfanil)-4-nitro-*N*-(trifluoroacetil)benzohidrazida (4,34 g, 80 % de pureza, 8,69 mmol) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-ida (8,29 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se irradió durante 30 min a 150 °C en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3,28 g, 94 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,43 min; EM (IENpos): m/z = 382 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,55 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Intermedio 69***N*-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida**

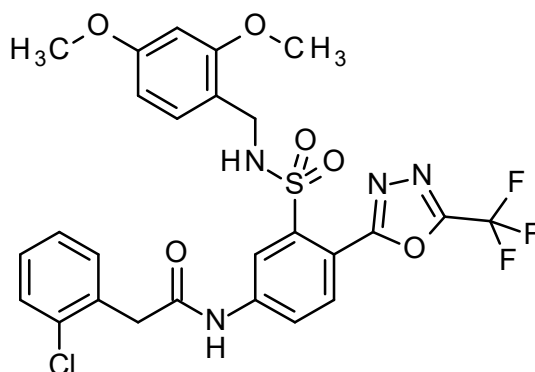
Se agitó 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol (3,60 g, 95 % de pureza, 8,97 mmol) con *N*-clorosuccimida (3,59 g, 26,9 mmol) en ácido acético (80 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 9,14 g de cloruro de 5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (3,21 g) se disolvió en diclorometano (42 ml), después se añadió carbonato ácido de sodio (1,51 g, 17,9 mmol), y después se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,31 ml, 9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (582 mg, 13 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,31 min; EM (IENneg): m/z = 487 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H).

Intermedio 70**2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)acetamida**



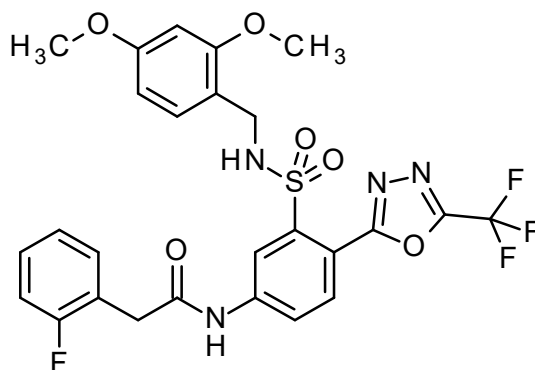
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,02 g, 4,51 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida (464 mg, 95 % de pureza, 903 μ mol) en dioxano (12 ml), después se agitó durante 7 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 485 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (207 mg) se disolvió en DMF (9 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 902 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (310 μ l, 1,8 mmol) y HATU (343 mg, 902 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (369 mg, 40 % de pureza, 10 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,81 min; EM (IENneg): m/z = 609 (M-H)⁻

Intermedio 71

N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida



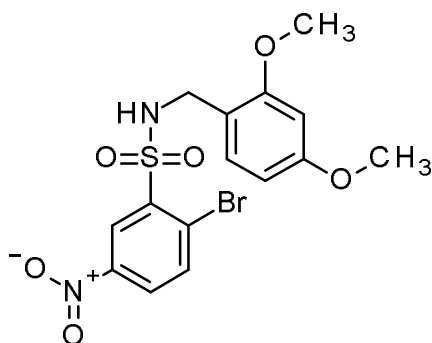
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,02 g, 4,51 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida (464 mg, 95 % de pureza, 903 μ mol) en dioxano (12 ml), después se agitó durante 7 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 485 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (207 mg) se disolvió en DMF (9 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (139 mg, 902 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (310 μ l, 1,8 mmol) y HATU (343 mg, 902 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (403 mg, 40 % de pureza, 16 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,77 min; EM (IENneg): m/z = 593 (M-H)⁻

Intermedio 72

2-Bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



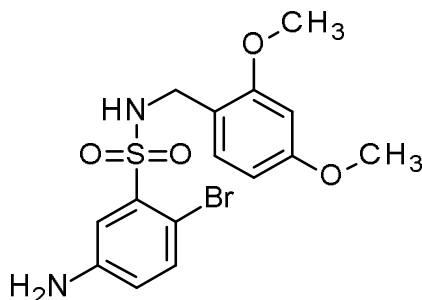
Se disolvió cloruro de 2-bromo-5-nitrobencensulfonilo (5,00 g, 16,6 mmol) en diclorometano (48 ml) y se añadió bicarbonato de sodio (2,80 g, 33,3 mmol), y después se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,7 ml, 18 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y agua. Las

5 fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se cristalizó a partir de éter dietílico (5,57 g, 78 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENneg): m/z = 429 [M-H]⁻

Intermedio 73

10 5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida



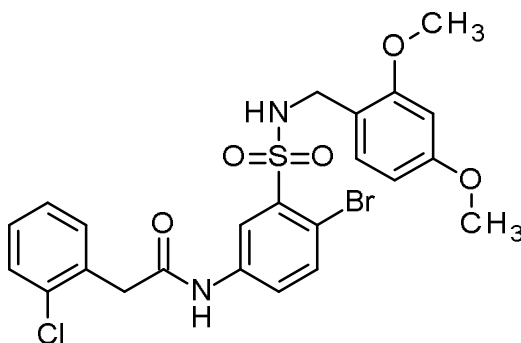
Se suspendió cloruro de amonio (3,52 g, 65,7 mmol) y polvo de hierro (3,67 g, 65,7 mmol) en agua (150 ml). Después se añadió una solución de 2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (5,67 g, 13,1 mmol) en THF/metanol (1/1; 150 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el

15 disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se repartió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (5,10 g, 96 % de pureza, 97 % de rendimiento)

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENneg): m/z = 399 [M-H]⁻

20 Intermedio 74

N-{4-Bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida



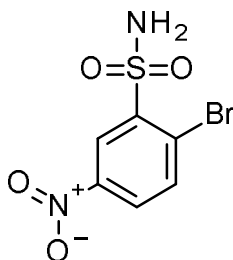
Se disolvió 5-amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (5,00 g, 12,5 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (2,55 g, 15,0 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (11 ml, 62 mmol)

y HATU (6,16 g, 16,2 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo/ hexano) para dar el compuesto del título (5,70 g, 94 % de pureza, 83 % de rendimiento)

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min; EM (IENneg): m/z = 551 [M-H]⁻

Intermedio 75

2-Bromo-5-nitrobencensulfonamida

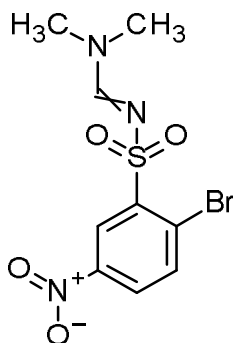


Se disolvió cloruro de 2-bromo-5-nitrobencensulfonilo (20,0 g, 66,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió amoníaco acuoso (400 ml, 0,50 M, 200 mmol) lentamente y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua tres veces. La suspensión se filtró (el sólido es el producto), y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se recristalizó a partir de éter dietílico para dar 16,4 g (93 % de pureza, 88 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,45 min; EM (IENpos): m/z = 281 [M+H]⁺

Intermedio 76

2-Bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida

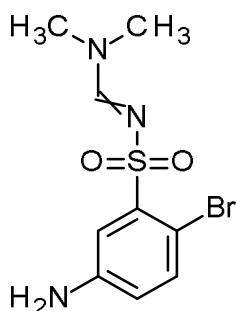


Se disolvió 2-bromo-5-nitrobencensulfonamida (16,4 g, 58,3 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente y se añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (15 ml, 120 mmol). Se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (19,2 g, 78 % de pureza, 98 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 336 [M+H]⁺

Intermedio 77

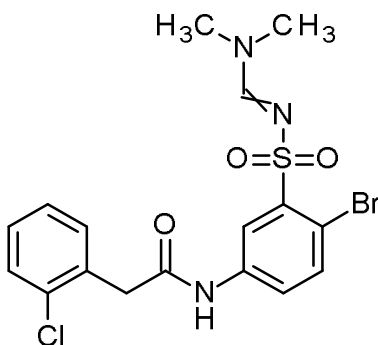
5-Amino-2-bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobenzensulfonamida (12,7 g, 37,8 mmol) en metanol (170 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 1,61 g, 8,26 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (5,5 g, 76 % de pureza, 59 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,75 min; EM (IENpos): m/z = 306 [M+H]⁺

Intermedio 78

N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida



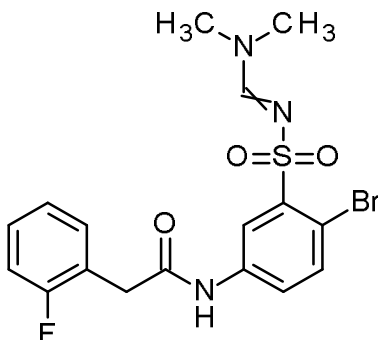
Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]benzensulfonamida (4,85 g, 15,8 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (3,24 g, 19,0 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (13 ml, 79 mmol) y HATU (9,64 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 50 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en diclorometano y se filtró, el disolvente se retiró y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (15,7 g).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 458 [M+H]⁺

Este intermedio también puede usarse como la sal HCl.

Intermedio 79

N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida

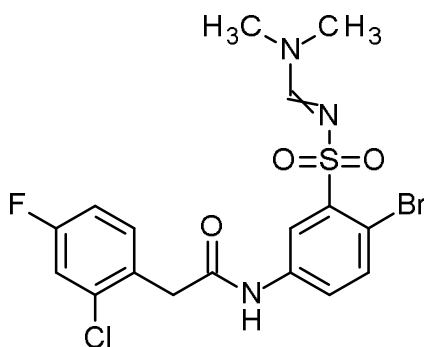


Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (1,00 g, 3,27 mmol) en DMF (21 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (604 mg, 3,92 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) y HATU (1,99 g, 5,23 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en *tert*-butilmetiléter/hexano (1/1), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (1,17 g, 85 % de pureza, 81 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

Intermedio 80

N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida

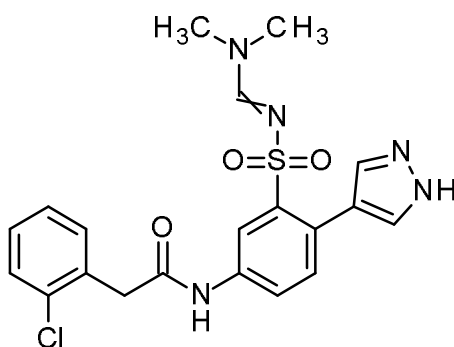


Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (1,00 g, 3,27 mmol) en DMF (21 ml) y se añadió ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (739 mg, 3,92 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) y HATU (1,99 g, 5,23 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se trituró en diclorometano y éter dietílico y se filtró. El sólido se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (1,10 g, 82 % de pureza, 71 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENneg): m/z = 474 [M-H]⁻

Intermedio 81

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida

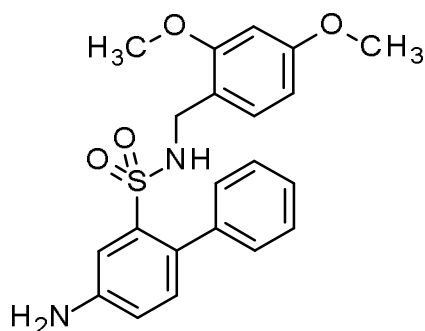


Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]acetamida (1,30 g, 2,45 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml, 61 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 446 [M+H]⁺

Intermedio 82

4-Amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (300 mg, 776 μ mol) y ácido fenilborónico (113 mg, 931 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127 mg, 155 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas. Después se añadieron agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 260 mg (99 % de pureza, 78 % de rendimiento).

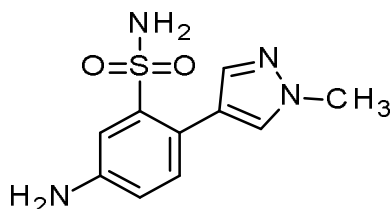
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 429 [M+H]⁺

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (260 mg, 607 μ mol) en THF (15 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 6,46 mg, 60,7 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (270 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 399 [M+H]⁺

Intermedio 83

5-Amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida



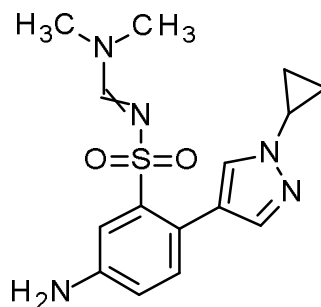
Se disolvieron 2-bromo-5-nitrobencensulfonamida (800 mg, 2,85 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,18 g, 5,69 mmol) en *n*-propanol (38 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 μ mol), trifenilfosfina (37,3 mg, 142 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (4,3 ml, 2,0 M, 8,5 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,4 MPa/40W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (800 mg, 2,83 mmol) en THF (78 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 308 mg, 2,89 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (1,6 g).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,50 min; EM (IENpos): m/z = 253 [M+H]⁺

Intermedio 84

5-Amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida



Se disolvieron 2-cloro-5-nitrobencensulfonamida (674 mg, 2,85 mmol) y 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,00 g, 4,27 mmol) en *n*-propanol (34 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 μ mol) y trifenilfosfina (37,3 mg, 142 μ mol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (5,7 ml, 1,0 M, 5,7 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

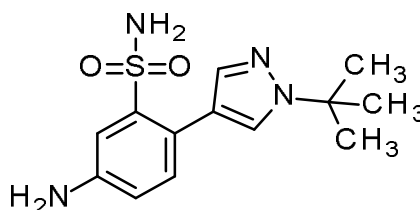
Se disolvieron 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (1,17 g, 3,79 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,0 ml, 7,6 mmol) en DMF (25 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (1,84 g, 5,06 mmol) en THF (30 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 53,9 g, 506 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (1,3 g, 53 % de pureza, 75 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,70 min; EM (IENpos): m/z = 334 [M+H]⁺

Intermedio 85

5-Amino-2-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida



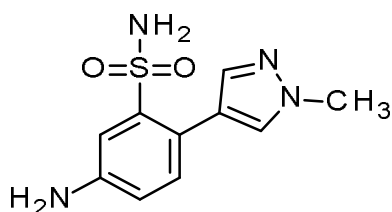
Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (200 mg, 686 μ mol) y 1-*terc*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (206 mg, 823 μ mol) en *n*-propanol (9,2 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (24,1 mg, 34,3 μ mol), trifenilfosfina (8,99 mg, 34,3 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (860 μ l, 2,0 M, 1,7 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 771 μ mol) en metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 83,6 mg, 786 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (230 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,80 min; EM (IENpos): m/z = 295 [M+H]⁺

Intermedio 86

5-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida

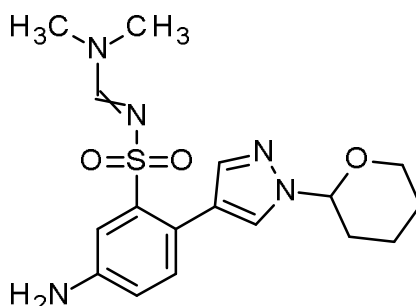


Se disolvió 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (800 mg, 2,83 mmol) en metanol (100 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 308 mg, 2,89 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (1,59 g).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,50 min; EM (IENpos): m/z = 253 [M+H]⁺

Intermedio 87

5-Amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (2,0 g, 6,86 mmol) y 1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (3,81 g, 13,7 mmol) en *n*-propanol (92 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (241 mg, 342 μmol), trifenilfosfina (90 mg, 340 μmol) y carbonato de potasio acuoso (8,6 ml, 2,0 M, 17 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

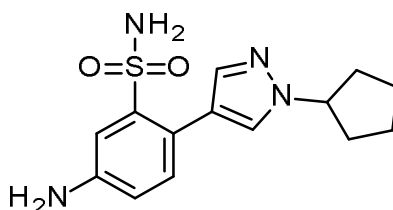
Se disolvieron 5-nitro-2-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida (3,00 g, 8,51 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (2,3 ml, 17 mmol) en DMF (29 ml) y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitro-2-[1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida (3,50 g, 8,59 mmol) en metanol (860 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 932 mg, 8,76 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h el recipiente se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno. La agitación se continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (3,4 g).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 378 [M+H]⁺

Intermedio 88

5-Amino-2-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-ciclopentil-4-

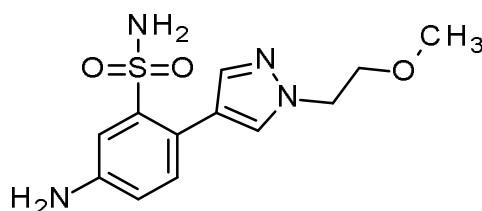
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (989 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 μ mol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (640 mg, 1,90 mmol) en metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 206 mg, 1,94 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (590 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,87 min; EM (IENpos): m/z = 307 [M+H]⁺

Intermedio 89

5-Amino-2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida



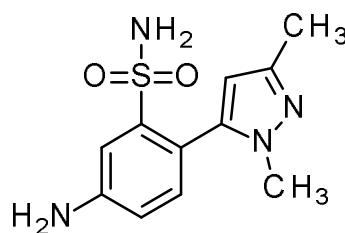
Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (951 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 μ mol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-nitrobencensulfonamida (620 mg, 1,90 mmol) en metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Después se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 206 mg, 1,94 mmol) y el recipiente se evacuó y se llenó nuevamente con hidrógeno (0,1 MPa). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (580 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,59 min; EM (IENpos): m/z = 297 [M+H]⁺

Intermedio 90

5-Amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)bencensulfonamida

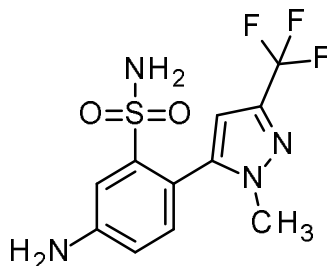


Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (333 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 μ mol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,4 MPa/40 W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-nitrobencensulfonamida (450 mg, 1,52 mmol) en metanol (33 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 165 mg, 1,55 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (435 mg).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,56 min; EM (IENpos): m/z = 267 [M+H]⁺

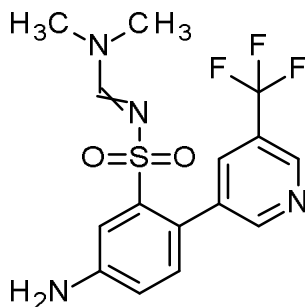
Intermedio 91

5-Amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencensulfonamida

Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,04 g, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 μ mol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

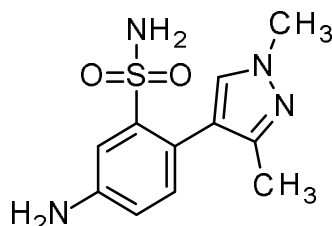
Se disolvió 2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5-nitrobencensulfonamida (660 mg, 1,88 mmol) en metanol (190 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 375 mg, 1,92 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (600 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 321 [M+H]⁺

Intermedio 92**5-Amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida**

Se disolvieron 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (300 mg, 980 μ mol) y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (374 mg, 1,96 mmol) en DMF (27 ml) y se añadieron trifenilfosfina (12,8 mg, 49,0 μ mol) y fluoruro de potasio (14,2 mg, 245 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (34,5 mg, 49,0 μ mol) seguido por solución acuosa de fosfato de potasio (730 μ l, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (365 mg).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 373 [M+H]⁺

Intermedio 93**5-Amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida**

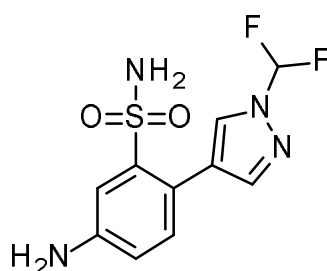
Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (837 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (560 mg, 1,89 mmol) en metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 205 mg, 1,93 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (500 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,63 min; EM (IENpos): m/z = 267 [M+H]⁺

Intermedio 94

5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (800 mg, 2,3 mmol) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (700 mg, 2,87 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (84 mg, 119 µmol) y trifenilfosfina (31 mg, 119 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (3,6 ml, 2,0 M, 7,2 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

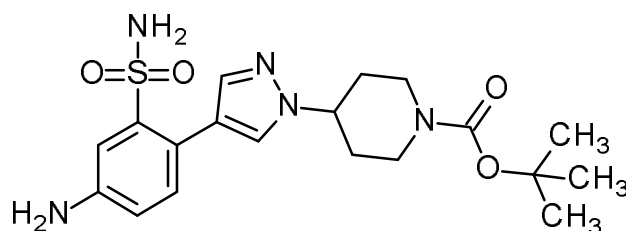
Se disolvió 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (2,16 g, 5,79 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 307 mg, 1,57 mmol). El recipiente se evacuó tres veces y se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. De acuerdo con UPCL-EM la reacción no se había completado y se añadió la misma cantidad de platino sobre carbón y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante otras 16 h. Después, la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (670 mg, 1,95 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (25 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente diclorometano / acetato de etilo) y después se purificó por HPLC ((Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar 53 mg (99 % de pureza, 9 % de rendimiento al cabo de 3 pasos). Las reacciones se repitieron y el material en bruto se usó en los pasos siguientes usando este intermedio.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,58 min; EM (IENpos): m/z = 289 [M+H]⁺

Intermedio 95

4-[4-(4-amino-2-sulfamoylfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 857 µmol) y 4-[4-(4,4,5,5-

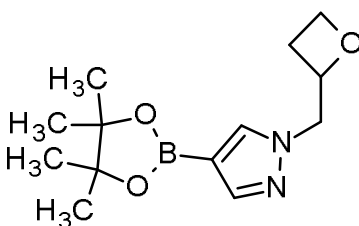
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (485 mg, 1,29 mmol) en *n*-propanol (12 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (30,2 mg, 42,9 μ mol), trifenilfosfina (11,2 mg, 42,9 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,1 ml, 2,0 M, 2,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 4-[4-(4-nitro-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 886 μ mol) en tetrahidrofurano (89 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 96,1 mg, 904 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (380 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

Intermedio 96

1-(Oxetan-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

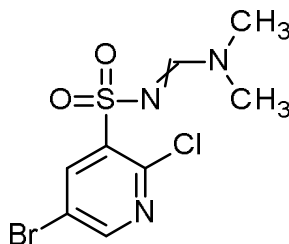


Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (500 mg, 2,58 mmol) en DMF (20,0 ml) y se añadió 2-(bromometil)oxetano (778 mg, 5,15 mmol) y carbonato de cesio (1,68 g, 5,15 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 100 °C en el microondas (0 MPa/18W). La suspensión se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El reactivo se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (770 mg).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 266 [M+H]⁺

Intermedio 97

5-Bromo-2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida

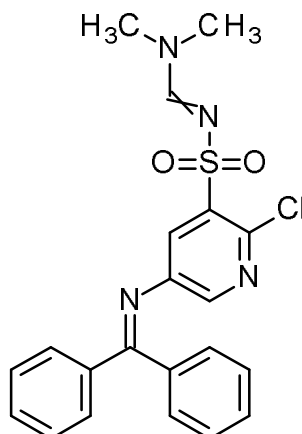


Se disolvieron 5-bromo-2-cloropiridin-3-sulfonamida (3,86 g, 14,2 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,8 ml, 28 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (5,12 g).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 326 [M+H]⁺

Intermedio 98

2-Cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida

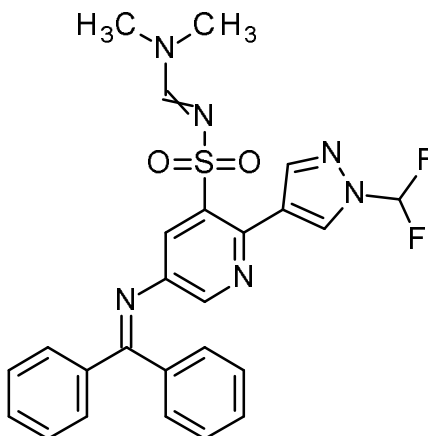


Se disolvieron 5-bromo-2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida (5,00 g, 15,3 mmol), 1,1-difenilmetanimina (3,9 ml, 23 mmol), XantPhos (886 mg, 1,53 mmol) y acetato de paladio(II) (172 mg, 765 μ mol) en dioxano (150 ml). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de cesio (15,0 g, 45,9 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. La mitad del material en bruto se usó sin purificación adicional y 3 g se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoníaco (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para dar 1,00 g (78 % de pureza, 15 % de rendimiento basado en la cantidad total de material de partida)

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Intermedio 99

2-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida

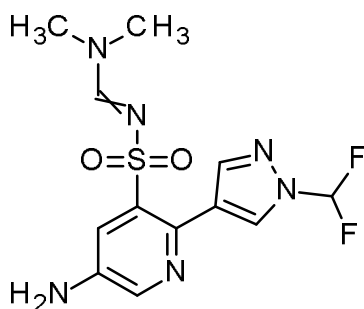


Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida (1,50 g, 3,51 mmol, en bruto) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,71 g, 7,03 mmol) en *n*-propanol (30 ml)/ DMF (15 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (371 mg, 527 μ mol), trifenilfosfina (225 mg, 0,85 mmol), fluoruro de potasio (408 mg, 7,03 mmol) y solución acuosa de fosfato de potasio (1,8 ml, 2,0 M, 3,5 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas (0,1 MPa/30W). El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoníaco (Biotage, hexano/ acetato de etilo) (1,54 g, 65 % de pureza, 86 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

Intermedio 100

5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida

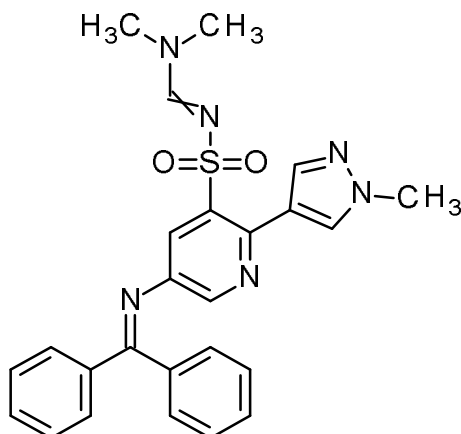


Se disolvió 2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida (1,54 g, 3,03 mmol) en dioxano (15 ml) y se añadió HCl acuoso (2,0 ml, 3,0 M, 6,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (2,45 g).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,66 min; EM (IENpos): m/z = 345 [M+H]⁺

Intermedio 101

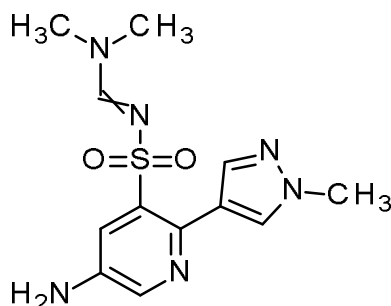
N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron 2-cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida (350 mg, 820 μmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (341 mg, 1,64 mmol) y fluoruro de potasio (143 mg, 2,46 mmol) en DMF seca y desgasificada (15 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (251 mg, 492 μmol). La reacción se calentó durante 18 h a 100 °C. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (450 mg). CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

Intermedio 102

5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida

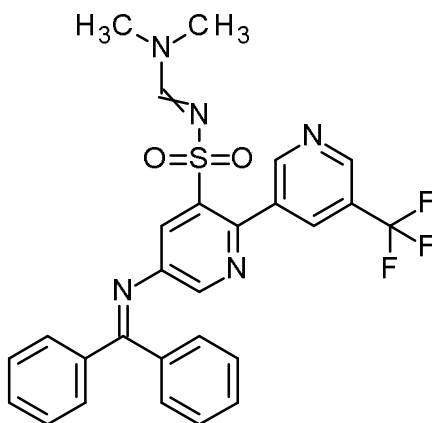


Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida (430 mg, 910 μ mol) en dioxano (16,0 ml), se añadió HCl acuoso (610 μ l, 3,0 M, 1,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (500 mg).

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,52 min; EM (IENpos): m/z = 309 [M+H]⁺

Intermedio 103

N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida

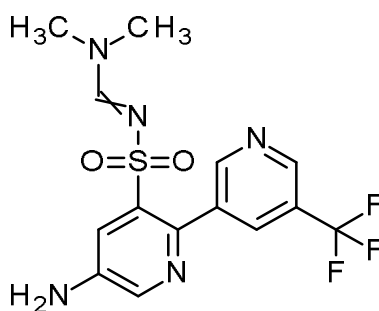


Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida (150 mg, 351 μ mol) y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (80,5 mg, 422 μ mol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,4 mg, 17,6 μ mol), trifenilfosfina (4,61 mg, 17,6 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (140 μ l, 1,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (260 mg).

15 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 538 [M+H]⁺

Intermedio 104

5-Amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida

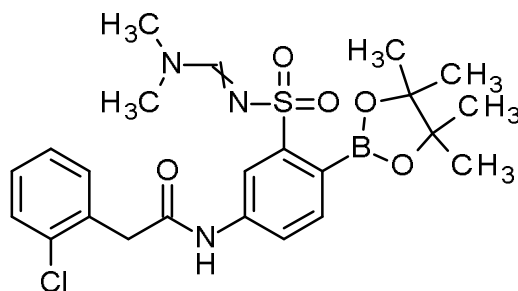


Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida (230 mg, 428 μ mol) en dioxano (20 ml), se añadió HCl acuoso (290 μ l, 3,0 M, 860 μ mol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (250 mg).

25 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,81 min; EM (IENpos): m/z = 374 [M+H]⁺

Intermedio 105

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida



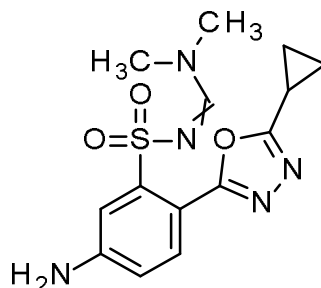
Se disolvió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (346 mg, 1,4 mmol) y precatalizador CataCXium A (20,0 mg, 27,2 μ mol) en metanol (10 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (237 μ l, 1,4 mmol) en atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 2 h a 50 °C. La solución se usó sin modificaciones en el paso siguiente.

La reacción se llevó a cabo múltiples veces sólo a esa escala.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 506 [M+H]⁺

Intermedio 106

5-Amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida



Se disolvió ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (1,50 g, 6,10 mmol) en DMF (50 ml) y se añadieron ciclopropancarbohidrazida (671 mg, 6,71 mmol), HATU (2,78 g, 7,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,3 ml, 30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (7,9 g).

Se disolvió 2-bromo-*N*-(ciclopropilcarbonil)-4-nitrobenzohidrazida (7,87 g, 24,0 mmol) en DMF (100 ml) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (8,4 ml, 48 mmol) y cloruro de 4-metilbencensulfonilo (4,57 g, 24,0 mmol) en forma sucesiva. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió la misma cantidad de reactivo y la agitación se continuó durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo. Después de lavar con agua, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 1,35 g (85 % de pureza, 18 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 310 [M+H]⁺

Se disolvió 2-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (1,00 g, 3,22 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y se añadieron XantPhos (93,3 mg, 161 μ mol), complejo tris(dibencilidenacetona)dipaladio cloroformo (CAS 52522-40-4) (167 mg, 161 μ mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,4 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se añadió una solución de fenilmetanotiol (360 μ l, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La agitación se continuó durante 1 h a 100 °C. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (1,42 g).

Se disolvió 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (1,42 g, 4,02 mmol) en ácido acético (40 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (1,61 g, 12,1 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (1,96 g).

Se añadió cloruro de 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonilo (1,96 g, 5,94 mmol) a una solución de amoníaco en 1,4-dioxano (0,5 M, 300 ml) y la agitación se continuó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió nuevamente en 1,4-dioxano (100 ml) y se trató con solución concentrada de amoníaco hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en 1,4-dioxano y la suspensión se filtró. El material filtrado se concentró y se obtuvo el producto

puro después de la purificación por HPLC (tres veces, Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 3,6 g (194 %, 43 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 311 [M+H]⁺

Se disolvió 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonamida (3,60 g, 11,6 mmol) en DMF (40 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,1 ml, 23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto puro después de la cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) (0,4 g, 99 % de pureza, 9 % de rendimiento).

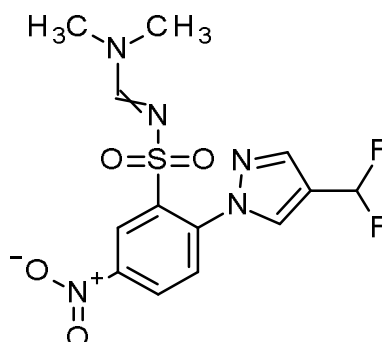
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 366 [M+H]⁺

Se disolvió 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,09 mmol) en THF (200 ml) y se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 214 mg, 109 μ mol). El recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). La agitación se continuó durante 4 h a temperatura ambiente. El análisis CL-EM indicó que no se había completado la reacción. La mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en etanol (200 ml) y se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 214 mg, 109 μ mol). El recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa) y la reacción se agitó durante 3 h. Después se añadió más catalizador (214 mg, 109 μ mol) y la agitación se continuó durante otras 3 h. La mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (260 mg, 85 % de pureza, 70 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 336 [M+H]⁺

Intermedio 107

2-[4-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida



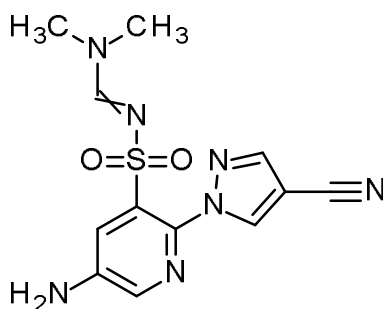
Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida (2,02 g, 6,94 mmol) y 1-(1*H*-pirazol-4-il)etanona (1,00 g, 10,4 mmol) en acetonitrilo, se añadió carbonato de potasio en polvo (2,88 g, 20,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. Después, se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Como se había perdido parcialmente el grupo protector, se disolvió nuevamente en DMF (6,6 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,882 g, 7,4 mmol). Se agitó durante la noche, se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 1,3 g de *N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(3-formil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida en bruto.

Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®; 3,09 ml de solución en tolueno 2,7 M, 8,34 mmol) al material en bruto del paso previo (1,03 g, 2,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 °C. Se añadió acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de potasio 2 M para la extracción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía (ultrarrápida) en columna en un sistema Biotage dio el compuesto del título (600 mg, 1,61 mmol, 24 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 374 [M+H]⁺

Intermedio 108

5-Amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida (480 mg, 1,12 mmol) en DMSO (14 ml). Se añadió 1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (209 mg, 2,25 mmol), yoduro de potasio (187 mg, 1,12 mmol) y fosfato de potasio (358 mg, 1,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío.

Debido a una desprotección parcial, el material se disolvió nuevamente en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,4 ml). Después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío.

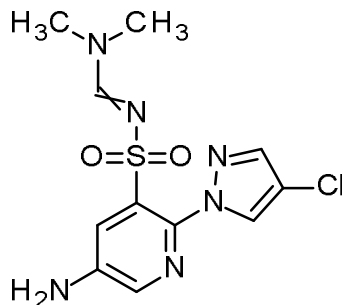
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min, EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

El compuesto del paso previo se disolvió en dioxano (2,5 ml) y se añadió HCl en dioxano 2 M (1,18 ml, 2,36 mmol), después se agitó durante la noche. Se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (110 mg) que se usó sin purificación adicional en los pasos siguientes.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,58 min, EM (IENpos): m/z = 320 [M+H]⁺

Intermedio 109

5-Amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadió 4-cloro-1*H*-pirazol (480 mg, 4,69 mmol), yoduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío.

Debido a una desprotección parcial, el material se disolvió nuevamente en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La agitación durante la noche resultó en un precipitado que se retiró mediante filtración (229 mg de 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida pura). El material filtrado se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío para dar 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida en bruto (549 mg).

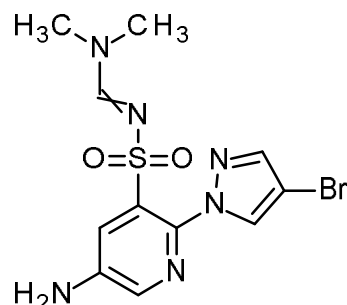
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,31 min, EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

El material puro (229 mg) del paso previo se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se añadió HCl en dioxano 2 M (1,00 ml, 2,00 mmol), después se agitó durante la noche. Se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (200 mg) que se usó sin purificación adicional en los pasos siguientes.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,71 min, EM (IENpos): m/z = 329 [M+H]⁺

Intermedio 110

5-Amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida

Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadieron 4-bromo-1*H*-pirazol (689 mg, 4,69 mmol), yoduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío.

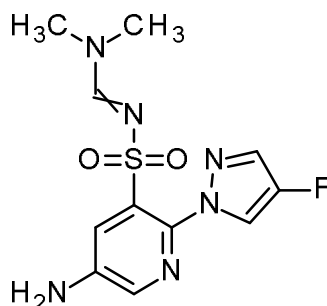
Debido a una desprotección parcial, el material se disolvió nuevamente en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La agitación durante la noche resultó en un precipitado que se retiró mediante filtración (213 mg de 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida pura). El material filtrado se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío para dar 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida en bruto (758 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,32 min, EM (IENpos): m/z = 537/539 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,79 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

El material puro (213 mg) del paso previo se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se añadió HCl en dioxano 2 M (1,00 ml, 2,00 mmol), después se agitó durante la noche. Se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (168 mg) que se usó sin purificación adicional en los pasos siguientes.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,73 min, EM (IENpos): m/z = 373/375 [M+H]⁺

Intermedio 111**5-Amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida**

Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]piridin-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadieron 4-flúor-1*H*-pirazol (403 mg, 4,69 mmol), yoduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Después se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío.

Debido a una desprotección parcial, el material se disolvió nuevamente en dimetilformamida (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró al vacío para dar *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-[(difenilmetilen)amino]-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida en bruto (723 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min, EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

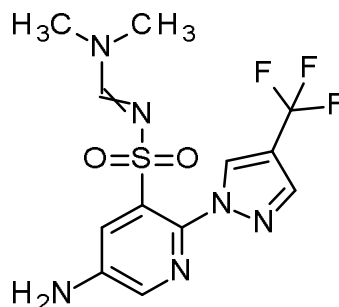
El material en bruto (723 mg) del paso previo se disolvió en dioxano (4,0 ml) y se añadió HCl en dioxano 2 M (3,00 ml, 6,00 mmol), después se agitó durante la noche. Se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar compuesto del título

en bruto (455 mg) que se usó sin purificación adicional en los pasos siguientes.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,62 min, EM (IENpos): m/z = 313 [M+H]⁺

Intermedio 112

5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida



5

La reacción se llevó a cabo tres veces a una escala de 1 g. Se disolvió 2-cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida (3,00 g, 7,03 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,43 g, 10,5 mmol) en DMSO (110 ml, 1,6 mol) y se añadieron yoduro de potasio (583 mg, 3,51 mmol) y fosfato de potasio (2,24 g, 10,5 mmol). La reacción se calentó durante 5 h en el microondas a 100 °C. Después, el sólido se retiró por filtración y al material filtrado se añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo/hexano) para dar 15,7 g (424 % de rendimiento).

10

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,40 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

Se disolvió 5-[(difenilmetiliden)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida (3,50 g, 7,42 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió HCl (4,9 ml, 3,0 M, 15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Después, la fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó durante la noche.

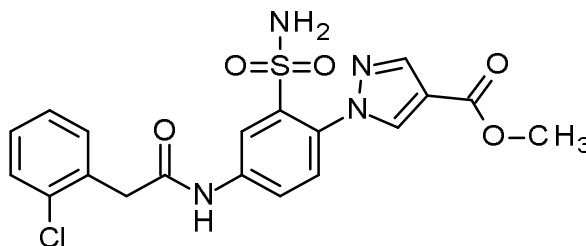
15

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,56 min; EM (IENpos): m/z = 307 [M+H]⁺

20

Intermedio 113

1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.1, se convirtieron 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (2,04 g, 5,29 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 7,93 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (10,5 g, 6,16 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante cristalización a partir de hexano/acetato de etilo (2/1) (1,10 g, 2,45 mmol, 46 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

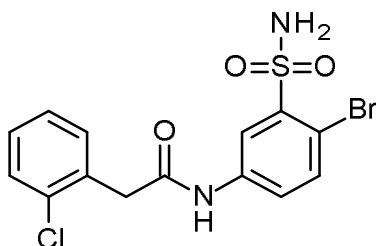
25

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

Intermedio 114

N-(4-Bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

30



Se disolvió 3-aminobencensulfonamida (70,0 g, 406 mmol) en dimetilformamida (540 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (76,0 g, 427 mmol) en dimetilformamida (300 ml) durante 1,5 horas. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y se lavó varias veces con agua (250 ml) y solución de salmuera (300 ml). Las fases acuosas se extrajeron nuevamente dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 141 g de 5-amino-2-bromobencensulfonamida en bruto.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,56 min; EM (IENpos): m/z = 251/253 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 5,71 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 7,25 - 7,24 (s a, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H).

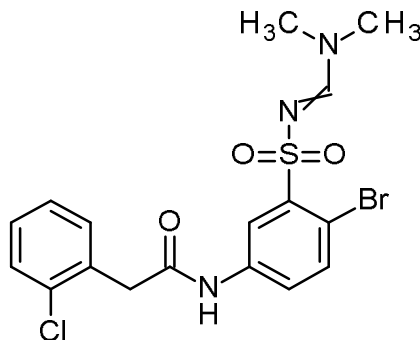
Parte de la 5-amino-2-bromobencensulfonamida en bruto del paso previo (54,3 g) y ácido (2-clorofenil)acético (38,8 g, 0,23 mmol) se suspendieron en dimetilformamida (1000 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (83,9 g, 0,65 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 90,5 g, 0,24 mmol) lentamente manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo (1250 ml), se lavó con solución de hidróxido de sodio 1 M (500 ml) y dos veces con agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Este producto en bruto (66 g) se suspendió en diclorometano (350 ml) y se agitó en un baño ultrasónico, para dar un precipitado blanco del compuesto del título que se retiró por filtración y se secó en un horno de secado (25,0 g, 61,9 mmol, 40 % al cabo de 2 pasos, 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 403/405 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Intermedio 115

N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (25,0 g, 61,9 mmol) en dimetilformamida (320 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (14,6 g, 119 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo (80 ml). Bajo estas condiciones el compuesto del título se disolvió y recristalizó al enfriarse con hielo. Este precipitado se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar el compuesto del título puro (25,8 g, 56,2 mmol, 97 % de pureza, 91 % de rendimiento).

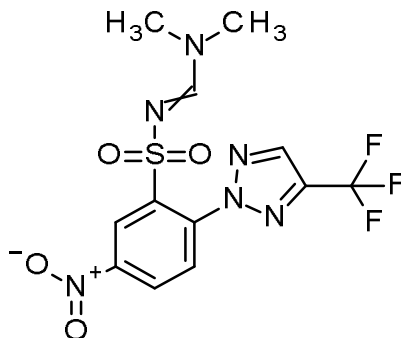
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 458/460 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,93 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

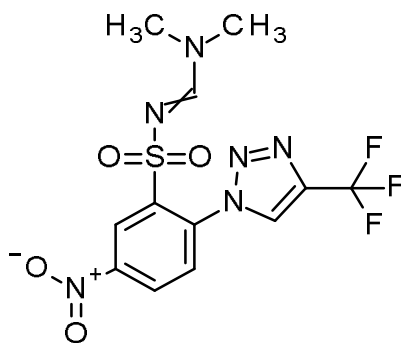
Intermedio 116 y Intermedio 117

Se disolvieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (409 mg, 0,45 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Tetrametil-di-*t*BuXPhos, 215 mg, 0,45 mmol) en tolueno (12 ml) y se evacuaron y se purgaron con argón tres veces. La mezcla se calentó a 120 °C (para dar un color parduzco) y se añadieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida (3,00 g, 8,92 mmol) y 4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol (2,08 g,

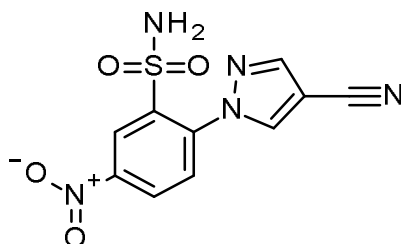
15,2 mmol), después se añadió fosfato de potasio (3,79 g, 17,9 mmol) y se agitó a 20 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Para volver a proteger el compuesto deseado, el material en bruto se disolvió nuevamente en dimetilformamida (9 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía en un sistema Biotage Isolera permitió la purificación y separación los dos compuestos del título.

Intermedio 116***N*-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida**

193 mg, 0,492 mmol, 6 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 393 [M+H]⁺RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,87 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).**Intermedio 117*****N*-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida**

180 mg, 0,459 mmol, 5 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 393 [M+H]⁺RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,80 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,35 (d, 1H).**Intermedio 118****2-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida**

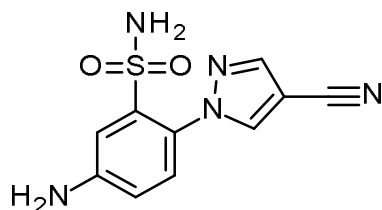
Se disolvió 2-cloro-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml), después se añadieron 1H-pirazol-4-carbonitrilo (148 mg, 1,59 mmol) y polvo fino de carbonato de potasio (438 mg, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) dio el compuesto del título (128 mg, 0,436 mmol, 41 % de rendimiento, 70 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,78 min; EM (IENpos): m/z = 294 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 7,94 (d a, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,04 (d, 1H).

Intermedio 119

5-Amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida



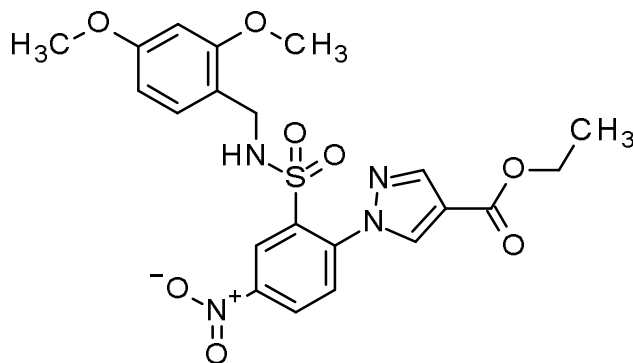
Se disolvieron 2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (128 mg, 0,44 mmol) en metanol (17 ml) y dioxano (3 ml). El recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno, después se añadió paladio sobre carbono (13 mg, 10 % de carga). Se evacuó nuevamente y se purgó con hidrógeno, después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h a temperatura ambiente. El hidrógeno se retiró, el catalizador se separó por filtración y el material filtrado se concentró al vacío. Se disolvió nuevamente en diclorometano y se concentró nuevamente al vacío para dar el compuesto del título (81 mg, 0,308 mmol, 70 % de rendimiento, 79 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,46 min; EM (IENpos): m/z = 264 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 6,06 (s, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Intermedio 120

1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



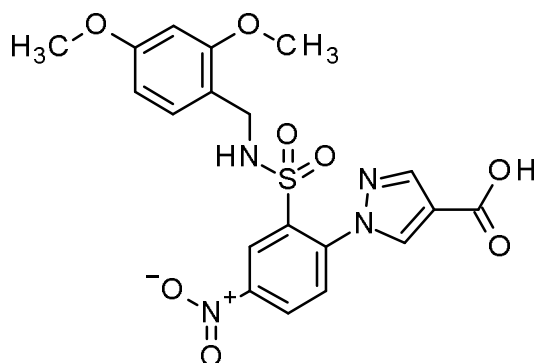
A una solución de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (5 g, 12,9 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se le añadieron 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,72 g, 19,4 mmol, CAS-RN 37622-90-5) y carbonato de potasio en polvo (5,36 g, 38,8 mmol) y se calentó durante 19 h a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (7,8 g, 98 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,05 (s a, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

Intermedio 121

ácido 1-{2-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-carboxílico



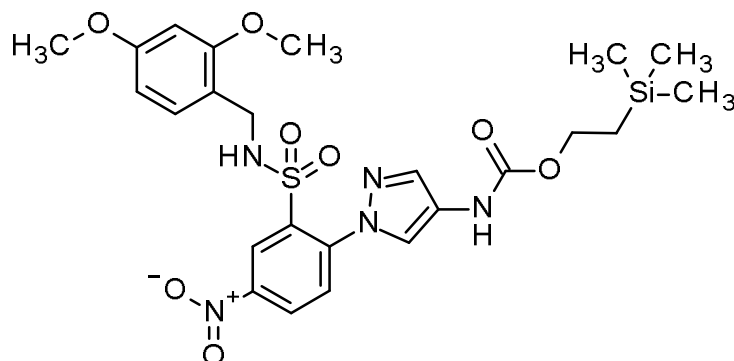
A una solución de 1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (7,8 g, 12,9 mmol, 80 % de pureza) en tetrahidrofurano (129 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (1,55 g, 64,6 mmol) en agua (11,6 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el material en bruto se suspendió en agua (15 ml), y se acidificó hasta un pH de 5 usando HCl acuoso (55 ml, 1,0 M). La suspensión se agitó durante 30 min y se filtró. El precipitado se secó a 50 °C al vacío (5,7 g, 91 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 463 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 12,82 (s a, 1H).

Intermedio 122

(1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



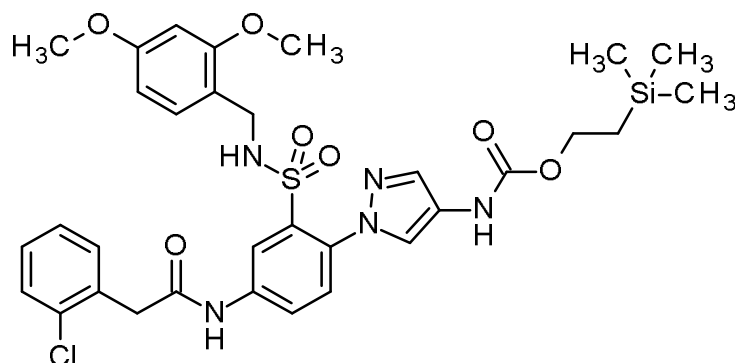
A una solución de ácido 1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (5,7 g, 11,7 mmol, 95 % de pureza) y trietilamina (2,45 ml, 17,6 mmol) en dioxano (59 ml) se le añadió fosforazidato de difenilo (6,45 g, 23,4 mmol), y la solución se calentó a 50 °C durante 75 min. Después, se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (8,39 ml, 58,5 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y con salmuera. La fase orgánica se secó usando un filtro Whatman y se evaporó al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio el compuesto del título (6,5 g, 86 % de rendimiento, 89 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,46 min; EM (IENpos): m/z = 578 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,07 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 4,21 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H).

Intermedio 123

[1-(4-[[[(2-clorofenil)acetil]amino]-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



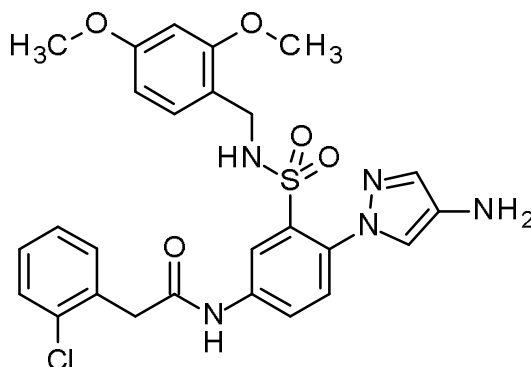
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (11,1 g, 50,3 mmol) a una solución de (1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (6,5 g, 89 % de pureza, 10,1 mmol) en dioxano (129 ml), después se agitó durante 4 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se neutralizó con solución acuosa al 5 % de hidróxido de sodio, después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 5,5 g de (1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (5,5 g) se disolvió en DMF (154 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (2,74 g, 16,1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,6 ml, 32,1 mmol) y HATU (6,11 g, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (10,55 g, 50 % de pureza, 75 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,49 min; EM (IENpos): m/z = 700 [M+H]⁺

Intermedio 124

N-{4-(4-Amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida



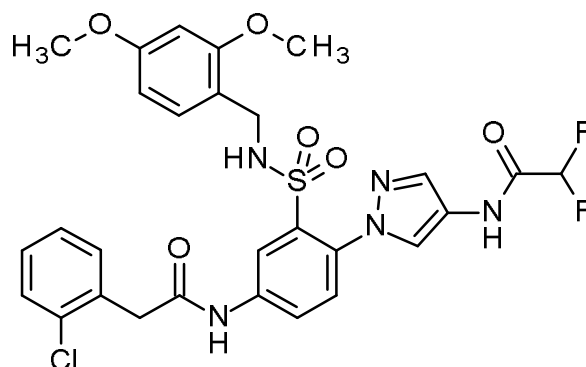
A una solución de [1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (10,55 g, 7,53 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M (15,1 ml, 15,1 mmol), y la mezcla se calentó durante 2,5 h a 50 °C. Se añadió más solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M (3,77 ml, 3,77 mmol), y se continuó el calentamiento a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (2,9 g, 55 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 556 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Intermedio 125

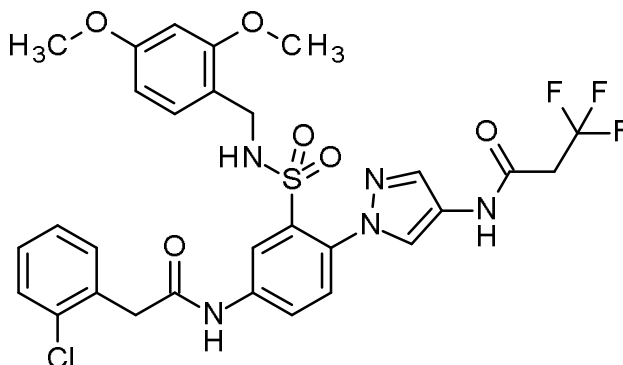
N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida



Se disolvió *N*-[4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 360 μ mol) en DMF (6,9 ml), y se añadieron ácido difluoroacético (45,4 μ l, 719 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (251 μ l, 1,44 mmol) y HATU (274 mg, 719 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (251 mg) que se usó sin purificación adicional. CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 634 [M+H]⁺

Intermedio 126

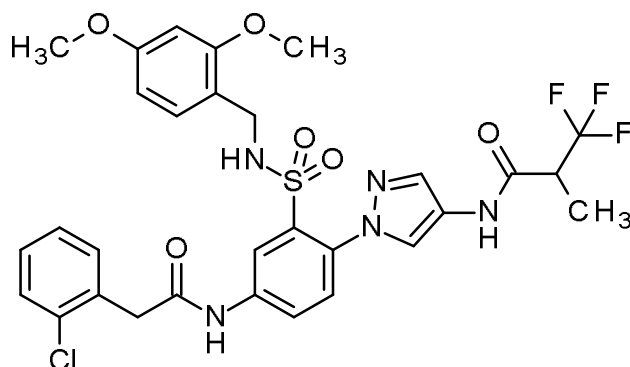
***N*-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida**



Una mezcla de *N*-[4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 288 μ mol, 80 % de pureza), *N,N*-diisopropiletilamina (150 μ l, 863 μ mol), y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo (35,6 μ l, 345 μ mol) en THF (400 μ l) se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (285 mg) que se usó sin purificación adicional. CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 666 [M+H]⁺

Intermedio 127

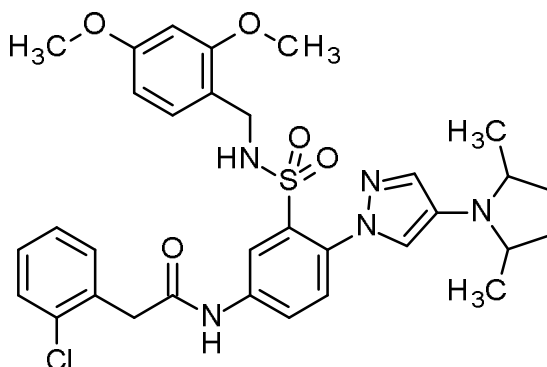
(±)-*N*-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida



Se preparó una mezcla de *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (216 mg, 350 μ mol, 90 % de pureza), *N,N*-diisopropiletilamina (305 μ l, 1,75 mmol), y cloruro de ($\pm$)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoilo (112 mg, 700 μ mol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (327 mg) que se usó sin purificación adicional. CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 680 [M+H]⁺

Intermedio 128

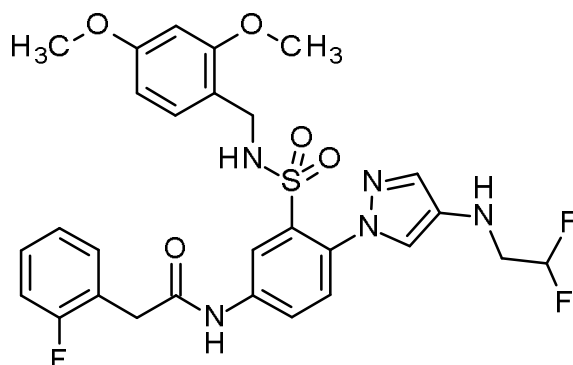
2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)



A una solución de *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (400 mg, 575 μ mol, 80 % de pureza) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron 2,5-dibromohexano (107 μ l, 691 μ mol, CAS-RN 24774-58-1) y carbonato de potasio en polvo (191 mg, 1,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 días a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título en bruto (531 mg) como una mezcla de estereoisómeros que se usó sin purificación adicional. CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min y 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 638 [M+H]⁺ each.

Intermedio 129

***N*-(4-{4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida**



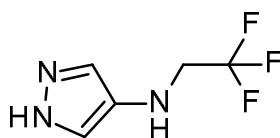
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (621 mg, 2,75 mmol) a una solución de 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (274 mg, 551 μ mol) en dioxano (7,1 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 114 mg de 5-amino-2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (230 mg) se disolvió en DMF (10 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (114 mg, 738 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (343 μ l, 1,97 mmol) y HATU (281 mg, 738 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (426 mg, 60 % de pureza, 77 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 604 [M+H]⁺

Intermedio 130

N-(2,2,2-Trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina



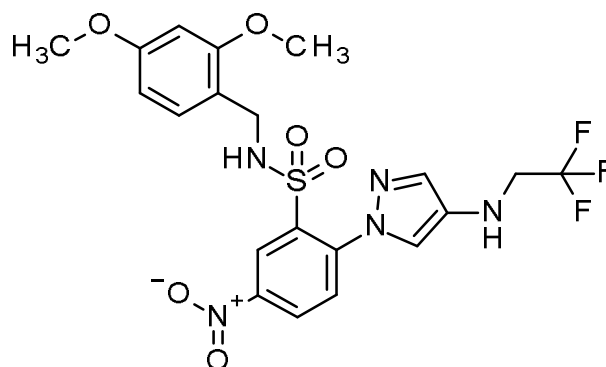
A una solución de 1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 95 % de pureza, 3,43 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se le añadieron trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (741 μ l, 5,1 mmol, CAS-RN 6226-25-1), carbonato de potasio en polvo (1,06 g, 7,65 mmol) y trietilamina (720 μ l, 5,1 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para el tratamiento posterior, se filtró, y el sólido se enjuagó con acetato de etilo. La concentración del material filtrado al vacío seguida por cromatografía ultrarrápida dio el compuesto del título (435 mg, 73 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,61 min; EM (IENpos): m/z = 166 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,62 (qd, 2H), 5,06 (t, 1H), 7,13 (s, 2H), 12,12 (s, 1H).

Intermedio 131

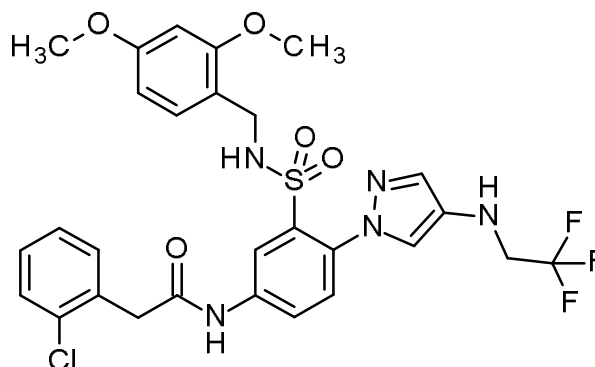
N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencensulfonamida



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (371 mg, 911 μ mol) en acetonitrilo (9,6 ml) se le añadieron *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina (430 mg, 1,82 mmol) y carbonato de potasio en polvo (377 mg, 2,73 mmol) y se irradió durante 12 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (345 mg, 55 % de rendimiento, 75 % de pureza). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 516 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (qd, 2H), 4,16 (d, 2H), 5,80 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Intermedio 132

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida



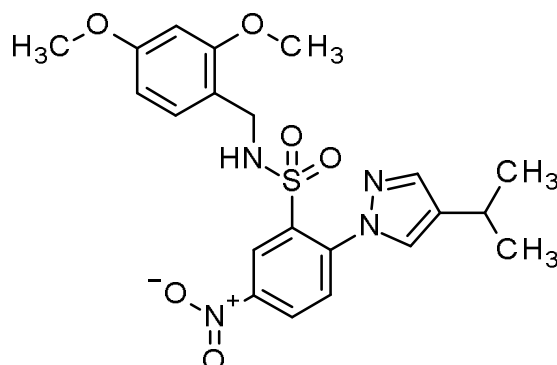
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (558 mg, 2,47 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencensulfonamida (340 mg, 495 μ mol, 75 % de pureza) en dioxano (6,3 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 320 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (315 mg) se disolvió en DMF (8,2 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (116 mg, 681 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (316 μ l, 1,82 mmol) y HATU (259 mg, 681 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (528 mg, 55 % de pureza, 92 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 638 [M+H]⁺

Intermedio 133

***N*-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida**



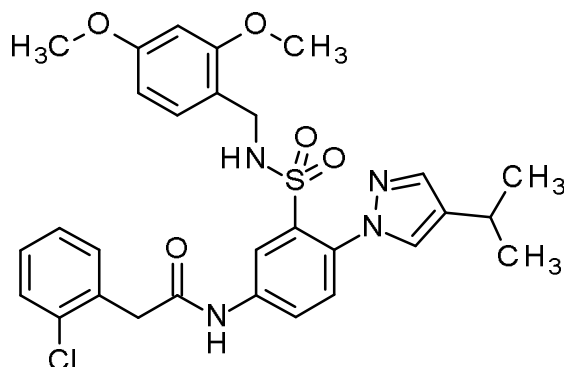
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,0 g, 2,59 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se le añadieron clorhidrato de 4-isopropil-1*H*-pirazol (568 mg, 3,88 mmol, CAS-RN 1390654-61-1) y carbonato de potasio en polvo (1,43 g, 10,3 mmol). La mezcla se irradió durante la noche a 120 °C y durante otra noche a 130 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (646 mg, 49 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,37 min; EM (IENpos): $m/z = 461 [M+H]^+$

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 2,89 (sept, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 134

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida



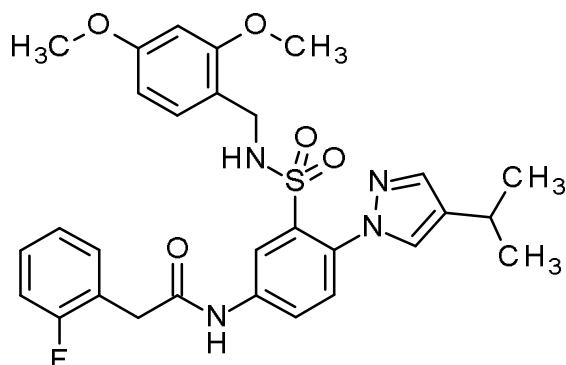
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,42 g, 6,29 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (644 mg, 1,26 mmol, 90 % de pureza) en dioxano (16 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 443 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (220 mg) se disolvió en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (124 mg, 728 μmol), *N,N*-diisopropiletilamina (338 μl, 1,94 mmol) y HATU (277 mg, 728 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (410 mg, 65 % de pureza, 73 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,43 min; EM (IENpos): $m/z = 583 [M+H]^+$

Intermedio 135

N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

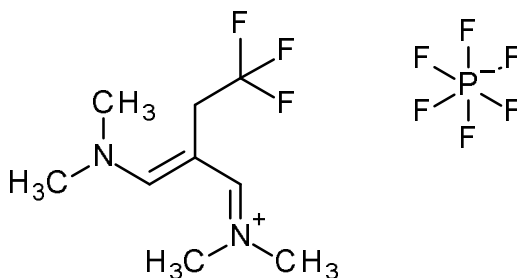


Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida en bruto (220 mg) en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (112 mg, 728 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (338 μ l, 1,94 mmol) y HATU (277 mg, 728 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (407 mg, 65 % de pureza, 74 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,40 min; EM (IENpos): m/z = 567 [M+H]⁺

Intermedio 136

hexafluorofosfato de 2-[(dimetilamino)metilen]-4,4,4-trifluoro-*N,N*-dimetilbutan-1-iminio



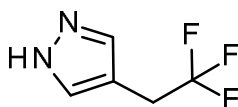
A una solución de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (5,0 g, 35,2 mmol, CAS-RN 406-93-9) en DMF (17,5 ml), a 50 °C se le añadió tricloruro fosfórico (3,28 ml, 35,2 mmol) por goteo. Después de agitar durante 2 h a 70 °C, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió esta mezcla de reacción y NaOH 5 N (12,7 ml, 63,3 mmol) conjuntamente a lo largo de 30 min a una mezcla de ácido hexafluorofosfórico al 55 % (6,1 ml, 38,0 mmol) y NaOH 5 N (14,1 ml) en agua (46 ml) manteniendo la temperatura a <10 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se retiró por filtración. El sólido amarillo se lavó con agua, después se secó al vacío a <40 °C para dar el compuesto del título (545 mg, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,56 min; EM (IENpos): m/z = 209 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,30 (s, 12H), 3,62 (q, 2H), 7,72 (s, 2H).

Intermedio 137

4-(2,2,2-Trifluoroetil)-1*H*-pirazol

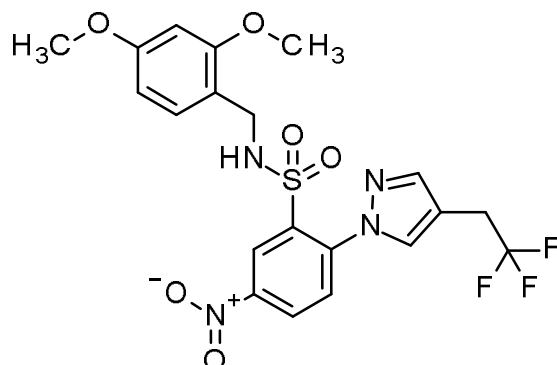


Se añadió monohidrato de hidrazina (82 mg, 1,69 mmol) por goteo a una solución agitada de hexafluorofosfato de 2-[(dimetilamino)metilen]-4,4,4-trifluoro-*N,N*-dimetilbutan-1-iminio (543 mg, 1,53 mmol) en metanol (7,5 ml). La solución resultante se sometió a reflujo durante 90 min, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (378 μ l) y se continuó el calentamiento a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se colocó en agua y se ajustó a pH 10 con NaOH 2 M (3 ml). El producto se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (226 mg, 88 % de rendimiento, 90 % de pureza) que se usó sin purificación adicional.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,71 min; EM (IENpos): m/z = 151 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,48 (q, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Intermedio 138

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida



5

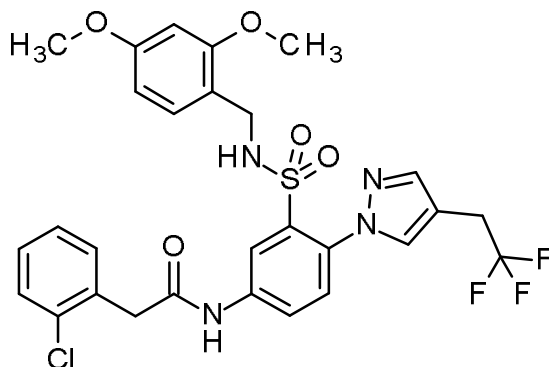
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (417 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se le añadieron 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol (270 mg, 1,62 mmol, 90 % de pureza) y carbonato de potasio en polvo (447 mg, 3,24 mmol). La mezcla se irradió durante 195 min a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se

10

secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida dio el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (185 mg, 29 % de rendimiento, 85 % de pureza).
 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 501 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,46 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,65 (q, 1H), 4,16 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

15 Intermedio 139

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoyl]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (344 mg, 1,53 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (180 mg, 306 μmol, 85 % de pureza) en dioxano (3,9 ml) y se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar 196 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación

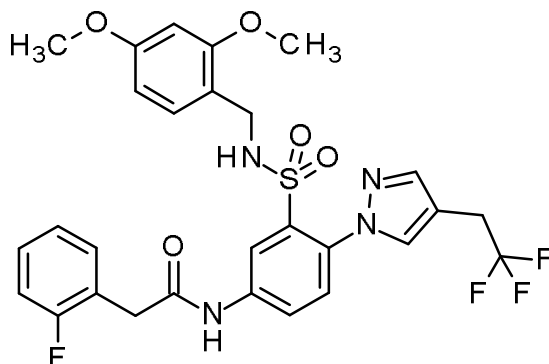
20

adicional en el paso siguiente.
 El material en bruto del paso previo (145 mg) se disolvió en DMF (6 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (63 mg, 371 μmol), *N,N*-diisopropiletilamina (215 μl, 1,24 mmol) y HATU (141 mg, 371 μmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (220 mg, 85 % de pureza, 98 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

30

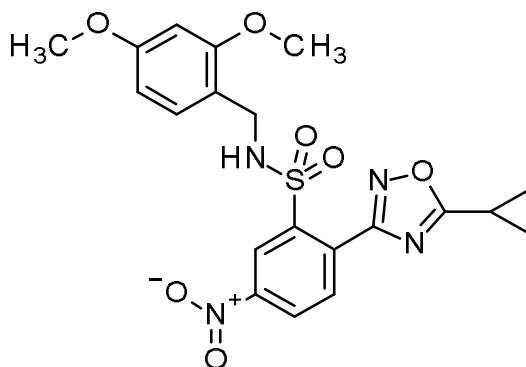
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,37 min; EM (IENpos): m/z = 623 [M+H]⁺

Intermedio 140

***N*-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**

Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida en bruto (89 mg) en DMF (4 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (117 mg, 760 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (165 μ l, 950 μ mol) y HATU (217 mg, 570 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (136 mg, 85 % de pureza, 98 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 607 [M+H]⁺

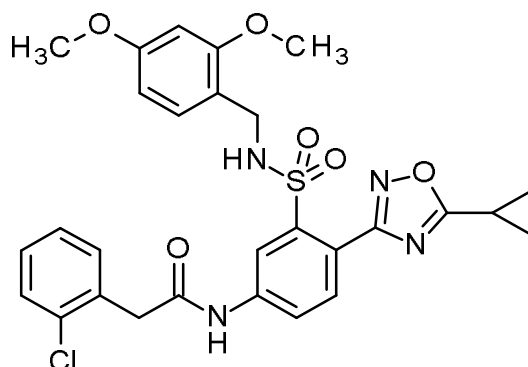
Intermedio 141**2-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida**

Se agitó 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-*N*-hidroxi-4-nitrobencencarboximidamida (84 mg, 205 μ mol) con anhídrido ciclopropancarboxílico (51 μ l, 450 μ mol) en tolueno (4,2 ml) a reflujo durante la noche. Se añadió más anhídrido ciclopropancarboxílico (27 μ l, 225 μ mol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se colocó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (60 mg, 48 % de rendimiento, 75 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,32 min; EM (IENneg): m/z = 459 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,19 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Intermedio 142**2-(2-Clorofenil)-*N*-{4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida**



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (252 mg, 1,12 mmol) a una solución de 2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (103 mg, 224 μ mol) en dioxano (2,9 ml), después se agitó durante 4 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se

añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se filtró sobre Celite, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró al vacío para dar 118 mg de 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. El material en bruto del paso previo (118 mg) se disolvió en DMF (4,4 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (76,4 mg, 448 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (156 μ l, 896 μ mol) y HATU (170 mg, 448 μ mol). La

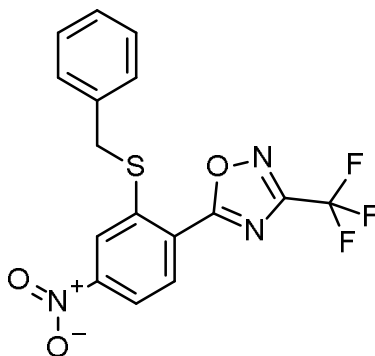
mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman y se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación

adicional (135 mg, 95 % de pureza, 98 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,35 min; EM (IENpos): m/z = 583 [M+H]⁺

Intermedio 143

5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol



A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (715 mg, 2,35 mmol, 95 % de pureza) en tolueno (7,4 ml) se le añadió cloruro de tionilo (343 μ l, 4,70 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 210 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se destiló conjuntamente con tolueno y después se disolvió en THF (10 ml). Se

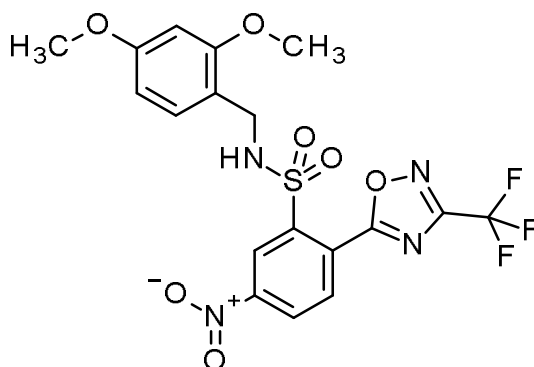
añadieron 2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxietanimidamida (341 mg, 2,53 mmol, CAS-RN 4314-35-6) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,90 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a reflujo durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en

bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (640 mg, 69 % de rendimiento, 95 % de pureza). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,51 min; EM (IENpos): m/z = 382 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,57 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Intermedio 144

N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencensulfonamida



Se agitó 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (636 mg, 1,58 mmol, 95 % de pureza) con *N*-clorosuccimida (952 mg, 7,13 mmol) en ácido acético (15 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 565 mg de cloruro de 5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

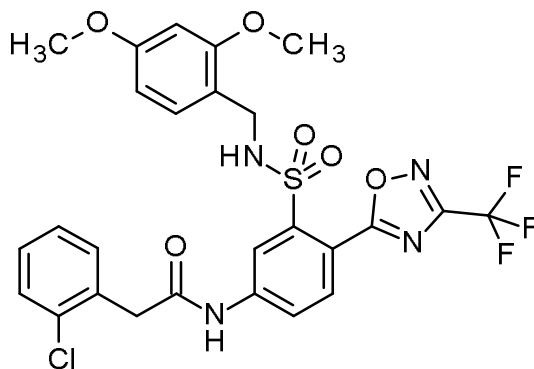
El material en bruto del paso previo (565 mg) se disolvió en diclorometano (8 ml), después se añadió carbonato ácido de sodio (531 mg, 6,32 mmol), y después se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (291 µl, 1,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (153 mg, 16 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,36 min; EM (IENeg): m/z = 487 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,57 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H).

Intermedio 145

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]acetamida



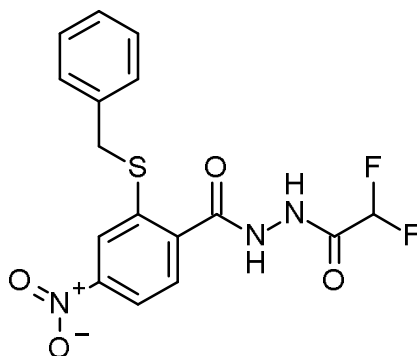
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (425 mg, 1,88 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencensulfonamida (230 mg, 80 % de pureza, 377 µmol) en dioxano (4,8 ml), después se agitó durante 5 h a 70 °C y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 217 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

El material en bruto del paso previo (216 mg) se disolvió en DMF (8 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (129 mg, 754 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (263 µl, 1,51 mmol) y HATU (287 mg, 754 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (355 mg, 65 % de pureza, 98 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,43 min; EM (IENeg): m/z = 609 (M-H)⁻

Intermedio 146

2-(Bencilsulfanil)-*N'*-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida



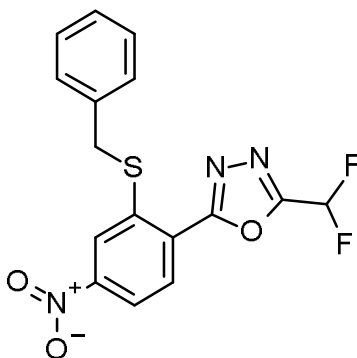
A una suspensión de 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida (2,64 g, 95 % de pureza, 8,27 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,73 ml, 9,92 mmol) y difluoroanhídrido acético (1,13 ml, 9,10 mmol) a -50 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se vertió sobre solución acuosa de hidróxido de sodio (5 %). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se usó sin purificación (3,57 g, 91 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENneg): m/z = 380 (M-H)⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,32 (s, 2H), 5,97 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H).

Intermedio 147

2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



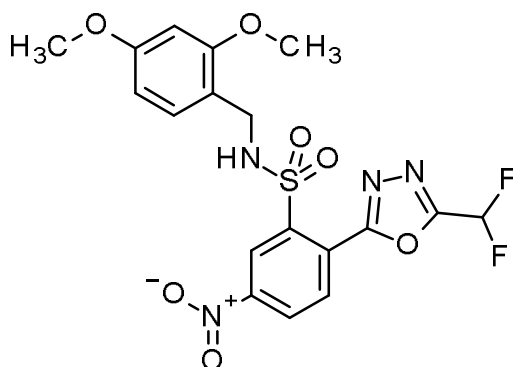
Una solución de 2-(bencilsulfanil)-*N*-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida (3,57 g, 80 % de pureza, 7,49 mmol) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxycarbonil)diazatian-3-io-1-ida (7,38 g, 31,0 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se irradió durante 30 min a 150 °C en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (2,18 g, 76 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 364 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,54 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

Intermedio 148

2-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida



Se agitó 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (1,23 g, 95 % de pureza, 2,93 mmol) con *N*-clorosuccimida (1,76 g, 13,2 mmol) en ácido acético (29 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3 g de cloruro de 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitrobencensulfonilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

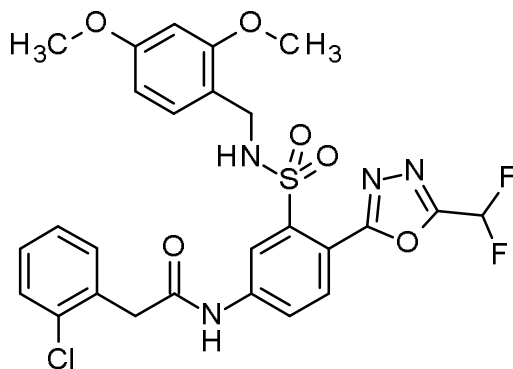
El material en bruto del paso previo (3 g) se disolvió en diclorometano (13,5 ml), después se añadió carbonato ácido de sodio (983 mg, 17,7 mmol), y después se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (484 µl, 3,22 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y durante 22 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (242 mg, 16 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 488 (M+H+NH₃)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Intermedio 149

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida



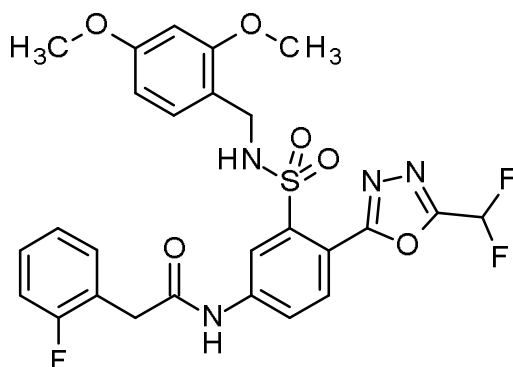
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,12 g, 4,95 mmol) a una solución de 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (466 mg, 990 µmol) en dioxano (12,7 ml), después se agitó durante 4,5 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 489 mg de 5-amino-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional.

El material en bruto del paso previo (218 mg) se disolvió en DMF (5,1 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (127 mg, 742 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (345 µl, 1,98 mmol) y HATU (282 mg, 742 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 23 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (499 mg, 60 % de pureza, 23 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 593 (M+H)⁺

Intermedio 150

N-[4-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

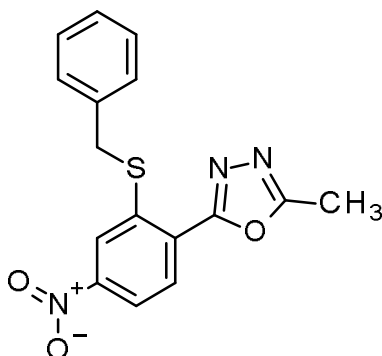


Se disolvió 5-amino-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto (218 mg) en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (92 mg, 594 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (207 μ l, 1,19 mmol) y HATU (226 mg, 594 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (466 mg, 37 % de pureza, 60 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,80 min; EM (IENpos): m/z = 577 [M+H]⁺

Intermedio 151

5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (1,94 g, 6,69 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo (3,42 ml, 46,8 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 150 min. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se destiló conjuntamente con tolueno y después se disolvió en THF (77 ml). Esta solución se añadió por goteo a lo largo de 30 min a una solución de acetohidrazida (991 mg, 13,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,28 ml, 7,36 mmol) en THF (11 ml), y la mezcla se agitó de temperatura ambiente a reflujo durante 75 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida para dar 2,44 g de *N*-acetil-2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida en bruto.

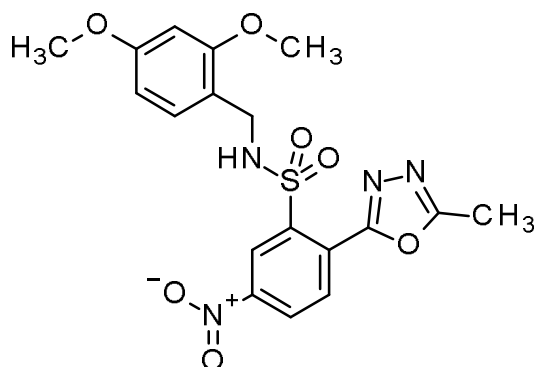
Una solución de la hidrazida en bruto (2,43 g) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxycarbonil)diazatian-3-io-1-ida (7,55 g, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se irradió durante 30 min a 150 °C en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (2,08 g, 86 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 328 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,61 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H).

Intermedio 152

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonamida



Se agitó 2-[2-(benzilsulfanyl)-4-nitrofenil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (1,81 g, 5,51 mmol) con *N*-clorosuccimida (3,32 g, 24,8 mmol) en ácido acético (55 ml) a temperatura ambiente durante 210 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 7,34 g de cloruro de 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonilo en bruto que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

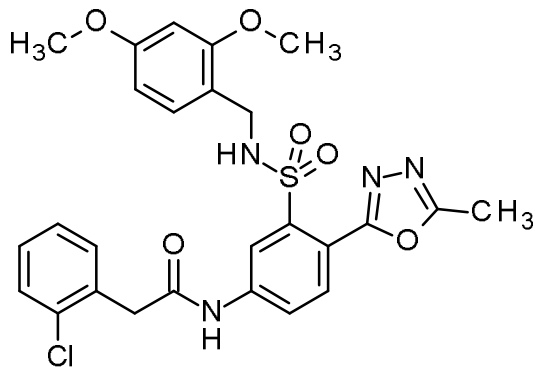
El material en bruto del paso previo (7,34 g) se disolvió en diclorometano (61 ml), después se añadió carbonato ácido de sodio (1,85 g, 22,1 mmol), y después se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (911 µl, 6,07 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (462 mg, 17 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 435 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,65 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Intermedio 153

2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida



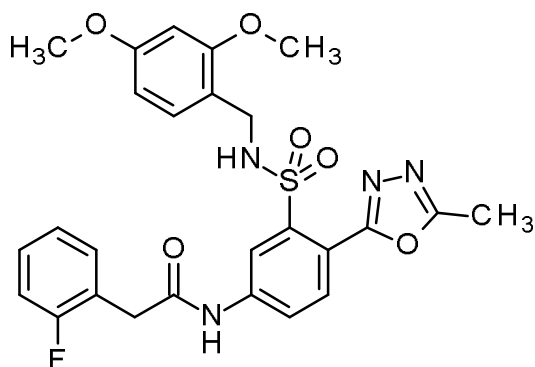
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,07 g, 4,75 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonamida (459 mg, 951 µmol, 90 % de pureza) en dioxano (12,1 ml), después se agitó durante 4 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron al vacío para dar 459 mg de 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto que se usó sin purificación adicional.

El material en bruto del paso previo (127 mg) se disolvió en DMF (3,2 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (80,1 mg, 470 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (218 µl, 1,25 mmol) y HATU (179 mg, 470 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (260 mg, 60 % de pureza, 88 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 557 (M+H)⁺

Intermedio 154

N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

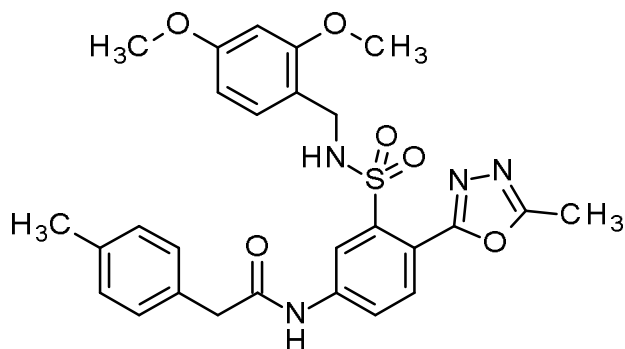


Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensensulfonamida en bruto (229 mg) en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (147 mg, 951 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (331 μ l, 1,90 mmol) y HATU (362 mg, 951 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (427 mg, 60 % de pureza, 88 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 541 [M+H]⁺

Intermedio 155

***N*-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida**

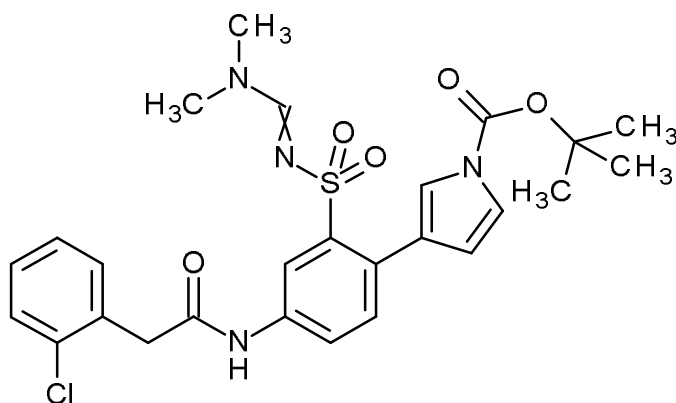


Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensensulfonamida en bruto (229 mg) en DMF (5 ml), después se añadieron ácido (4-metilfenil)acético (143 mg, 952 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (332 μ l, 1,90 mmol) y HATU (362 mg, 952 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (351 mg, 72 % de pureza, 88 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 537 [M+H]⁺

Intermedio 156

3-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



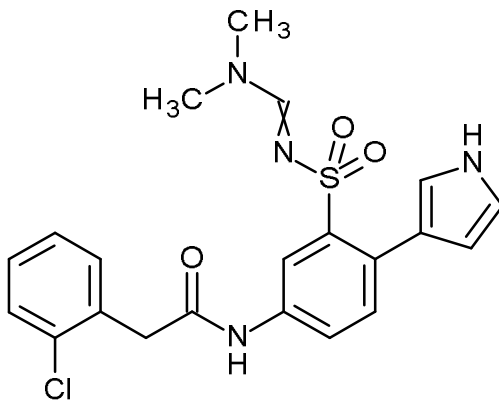
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (479 mg, 1,64 mmol) y fluoruro de potasio (139 mg, 2,4 mmol) en DMF seca y desgasificada (11 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 μ mol). La reacción se calentó durante 3 h a 100 °C. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (470 mg, 75 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 545 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,57 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Intermedio 157

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida



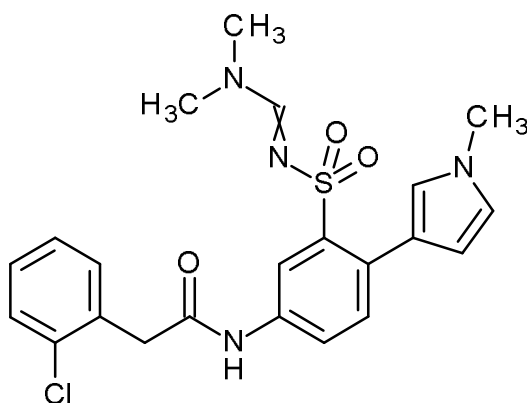
Se disolvió 3-(4-[[[(2-clorofenil)acetil]amino]-2-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg, 610 μ mol, 95 % de pureza) en diclorometano (6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,18 ml, 15,3 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (60 mg, 18 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 445 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,66 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,16 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Intermedio 158

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida

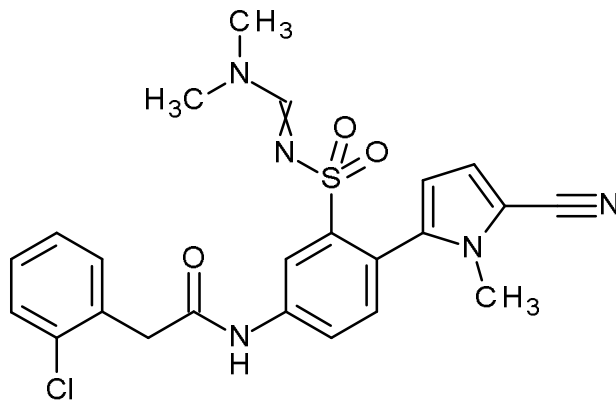


Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol (181 mg, 872 μ mol, CAS-RN 953040-54-5) y fluoruro de potasio (76 mg, 1,3 mmol) en DMF seca y desgasificada (4,4 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (11 mg, 22 μ mol, CAS-RN 53199-31-8). La reacción se calentó durante 4 h a 100 °C. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando el compuesto del título en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (107 mg, 51 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 459 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,09 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H).

Intermedio 159

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil]acetamida



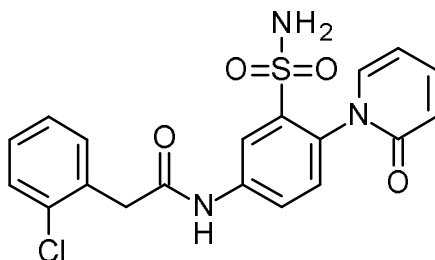
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol), ácido (5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)borónico (163 mg, 1,09 mmol, CAS-RN 860617-71-6) y fluoruro de potasio (95 mg, 1,64 mmol) en DMF seca y desgasificada (5,5 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (14 mg, 27 μ mol, CAS-RN 53199-31-8). La reacción se calentó durante 3 h a 100 °C. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. El producto precipitó de ambas fases, se retiró por filtración y se secó a presión reducida dando el compuesto del título con pureza suficiente (100 mg, 35 % de rendimiento, 94 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 484 (M+H)⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,82 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Síntesis de Ejemplos

Ejemplo 1

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoil}fenil]acetamida



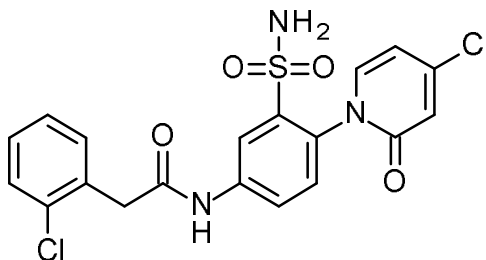
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.2, GP3.1 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), piridin-2-ol (123 mg, 1,29 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (240 mg, 1,41 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (9,3 mg, 0,0222 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza). El regioisómero conectado por *O* también se aisló.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 418 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 6,32 (td, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 2

N-[4-(4-Cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida



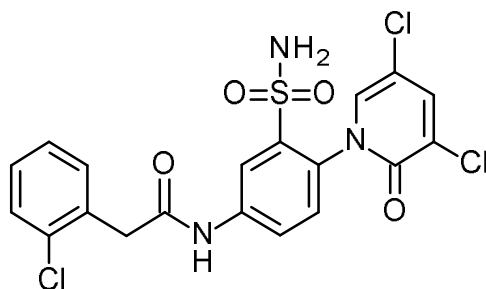
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,50 g, 3,88 mmol), 4-cloropiridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (634 mg, 3,72 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético) (7,3 mg, 0,0161 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza). El regioisómero conectado por *O* también se aisló.

CL-EM (Procedimiento C): Tr = 1,91 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 3

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (3,00 g, 7,76 mmol), 3,5-dicloropiridin-2-ol (1,27 g, 7,76 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (879 mg, 5,16 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final

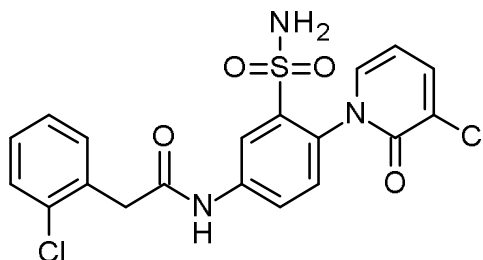
mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético) seguida por cristalización desde metanol (13 mg, 0,0267 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento C): Tr = 2,14 min; EM (IENpos): m/z = 486 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 4

***N*-[4-(3-Cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida**



10 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,50 g, 3,88 mmol), 3-cloropiridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (646 mg, 3,78 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) seguida por cristalización desde metanol (21,8 mg, 0,0482 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza). El regioisómero conectado por *O* también se aisló.

15 CL-EM (Procedimiento C): Tr = 1,83 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

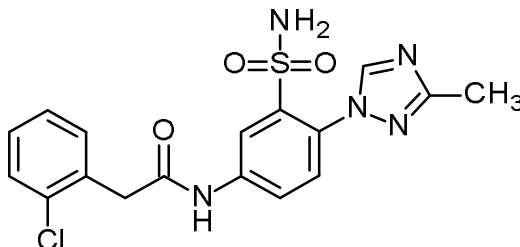
RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplos 5 y 6

20 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (161 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (202 mg, 1,18 mmol) sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico).

Ejemplo 5

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



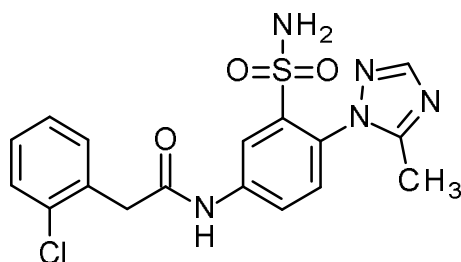
30 37 mg, 0,0912 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,89 min; CL-EM (Procedimiento F): Tr = 3,37 min; EM (IENpos): m/z = 406 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,36 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 6

35 **2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida**



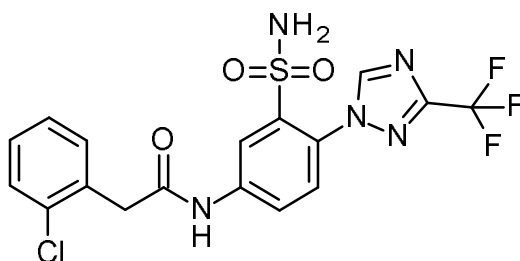
8 mg, 0,0197 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,89 min; CL-EM (Procedimiento F): Tr = 1,68 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,22 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 7

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



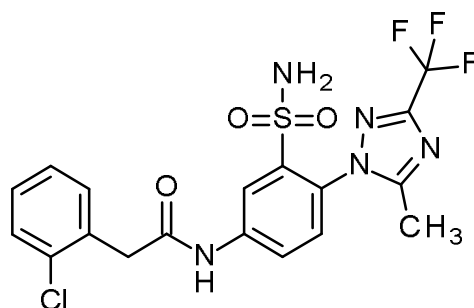
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (266 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (175 mg, 1,02 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (35 mg, 0,0761 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 8

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

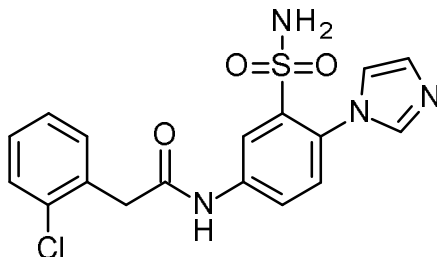


De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-metil-5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol (293 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5 μm 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (49,4 mg, 0,104 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 474 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,29 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

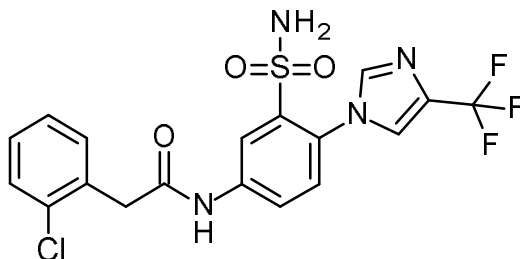
Ejemplo 9

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-imidazol (132 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (6 mg, 0,0154 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,68 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺

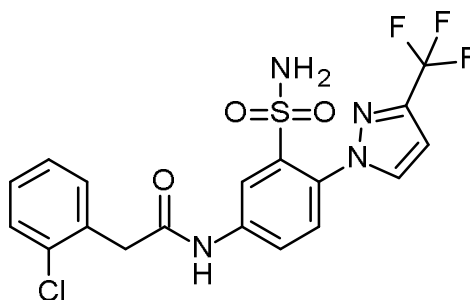
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 10**2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil]acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (264 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (199 mg, 1,17 mmol) sin purificación de intermedios el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (11 mg, 0,0240 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 11**2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (264 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (243 mg, 1,42 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico)

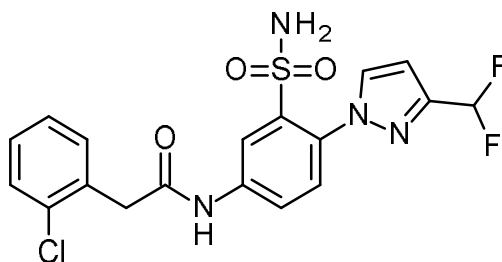
y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (6,7 mg, 0,0146 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 12

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



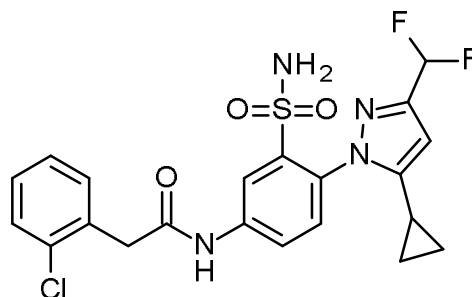
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.1, se convirtió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-flúor-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,68 mmol), 3-(difluorometil)-1H-pirazol (120 mg, 1,01 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (102 mg, 0,60 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (4 mg, 0,00907 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 13

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



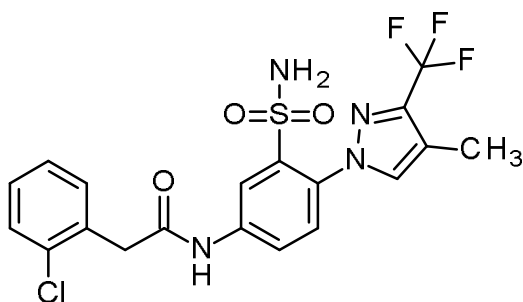
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.2, se convirtió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-flúor-5-nitrobencensulfonamida (350 mg, 0,95 mmol), 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol (224 mg, 1,42 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (202 mg, 1,18 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (12,7 mg, 0,0264 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 481 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,70 - 0,75 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 2H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



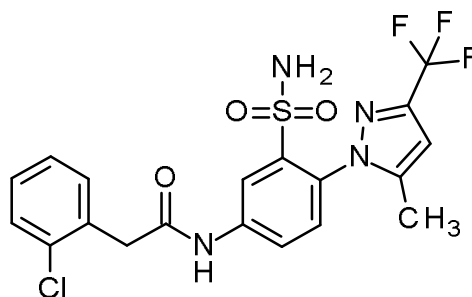
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (291 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (255 mg, 1,50 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (43 mg, 0,0909 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,19 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 15

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



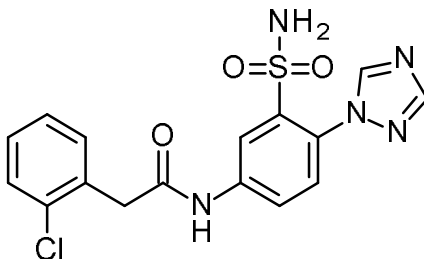
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (291 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (268 mg, 1,57 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (36,5 mg, 0,0772 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,12 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 16

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (134 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (303 mg, 1,77 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final

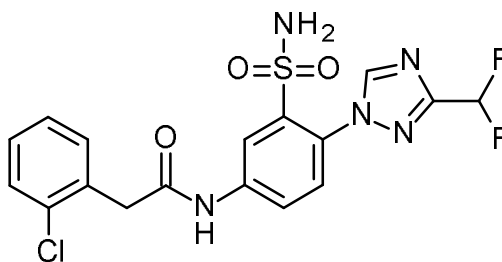
mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (27 mg, 0,0689 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,68 min; EM (IENpos): m/z = 392 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 17

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



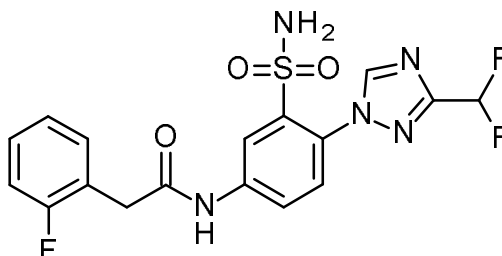
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (112 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (129 mg, 1,14 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche y durante una hora a 55 °C. Se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con diclorometano y dos veces con 1-butanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC dio el compuesto del título (5 mg, 0,0113 mmol, 6 %, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 18

N-{4-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida



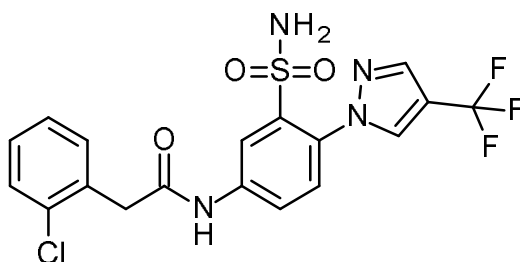
Se disolvió N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (94 mg, 0,163 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (112 mg, 0,979 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche y durante una hora a 55 °C. Se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con diclorometano y dos veces con 1-butanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron al vacío. La purificación mediante HPLC dio el compuesto del título (2 mg, 0,00470 mmol, 3 %, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,70 min; EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,07 - 7,37 (m, 4H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 19

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (22,3 g, 48,9 mmol) en DMF (460 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (12,5 g, 73,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (25,3 g, 195 mmol) y HATU (27,9 g, 73,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, salmuera y solución de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente al vacío. El producto protegido precipitó parcialmente durante el lavado con cloruro de amonio y se retiró antes de secar con sulfato de sodio.

El residuo y el precipitado se disolvieron en diclorometano (150 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (75 ml), después se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

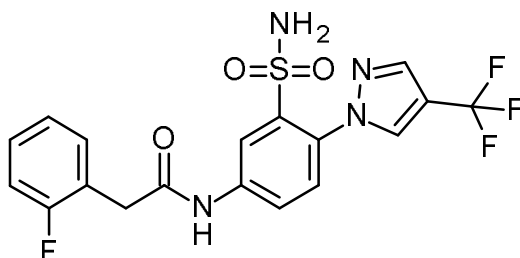
Nuevamente, el producto precipitó parcialmente y se retiró. La solución restante se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y finalmente se concentró al vacío. Durante el tratamiento posterior acuoso, el producto precipitó parcialmente nuevamente. Las fracciones con precipitado combinadas más la fracción concentrada de la fase orgánica se combinaron y se purificaron mediante cristalización desde acetato de etilo en reflujo para dar el compuesto del título (12,3 g, 26,8 mmol, 55 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 20

2-(2-Fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml), después se añadieron ácido (2-fluorofenil)acético (130 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente al vacío.

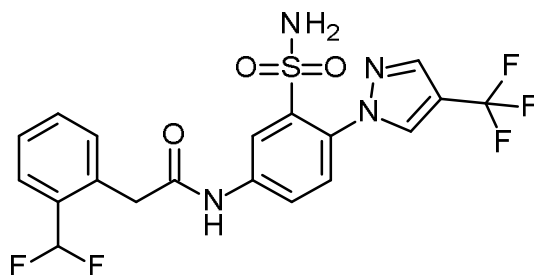
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (60,5 mg, 0,137 mmol, 18 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 21

2-[2-(Difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml), después se añadieron ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (157 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente al vacío.

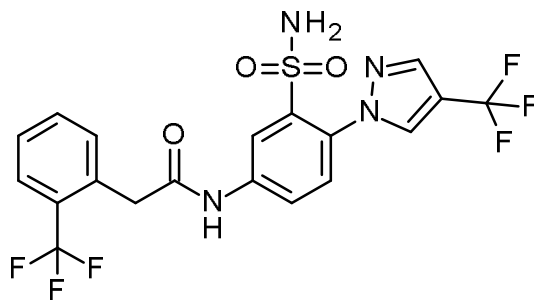
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (65 mg, 0,137 mmol, 18 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 475 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 22

***N*-[3-Sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida**



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml), después se añadieron ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (172 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente al vacío.

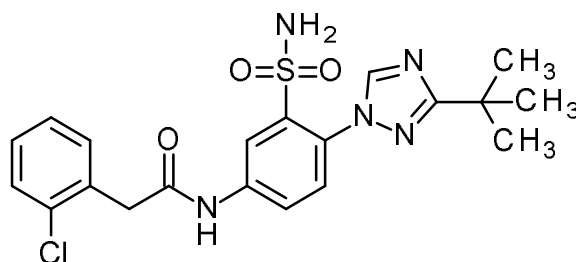
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (48 mg, 0,0975 mmol, 13 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 4,01 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,49 - 7,63 (m, 3H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 23

***N*-[4-(3-*terc*-Butil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



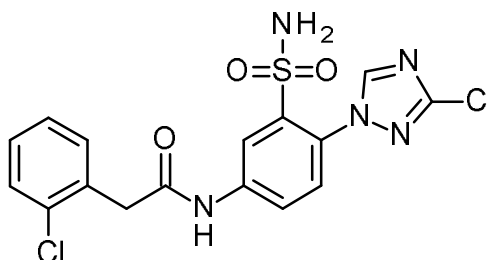
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-*tert*-butil-1*H*-1,2,4-triazol (242 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (296 mg, 1,74 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (96 mg, 0,214 mmol, 17 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,34 (s, 9H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 24

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



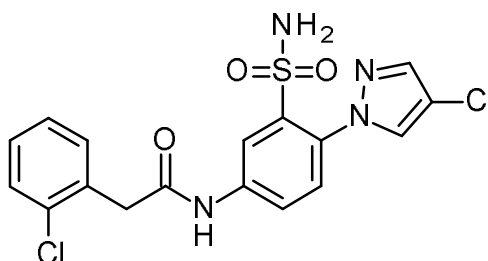
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol (201 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (9 mg, 0,0211 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,70 min; EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 25

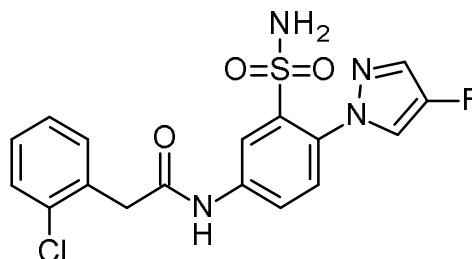
2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (313 mg, 1,83 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (55 mg, 0,129 mmol, 10 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

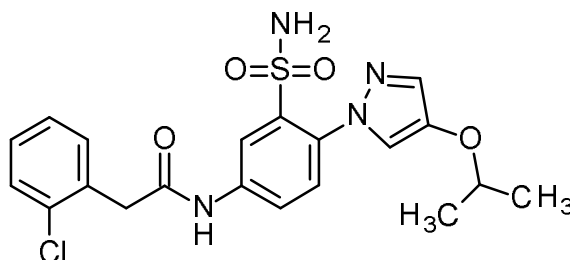
RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 26**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-flúor-1*H*-pirazol (167 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (151 mg, 1,89 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (43 mg, 0,105 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 409 [M+H]⁺

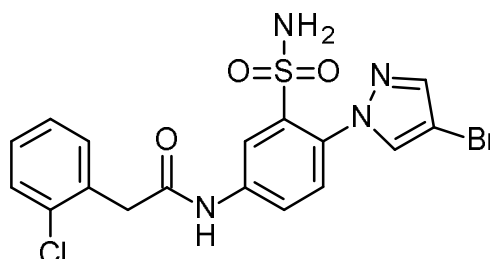
RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 27**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-isopropoxi-1*H*-pirazol (196 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (16 mg, 0,0356 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,27 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 28**N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazol (228 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (27 mg,

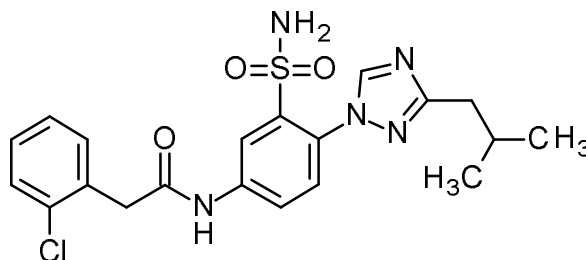
0,0575 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 469/471 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

5 Ejemplo 29

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



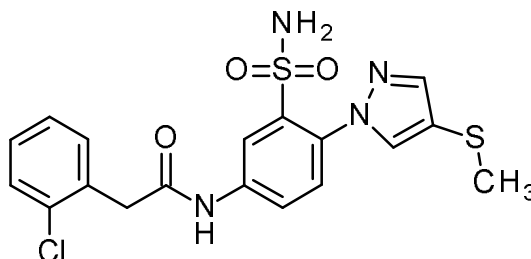
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-isobutil-1H-pirazol (243 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (27 mg, 0,0603 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,93 (d, 6H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 30

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(metilsulfanil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



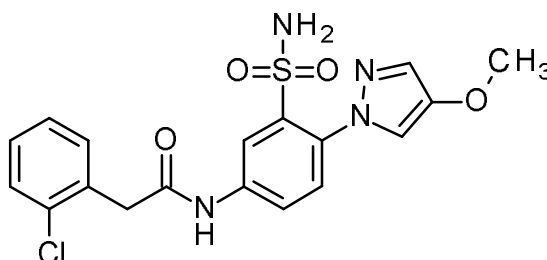
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-(metilsulfanil)-1H-pirazol (177 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μm 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (31 mg, 0,0709 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 437 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,40 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 31

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



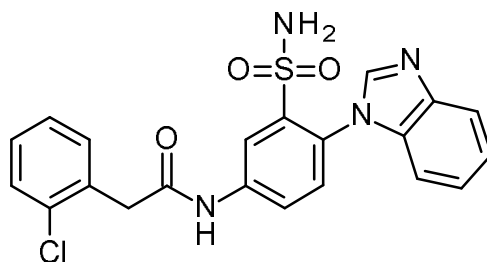
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-metoxi-1*H*-pirazol (190 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (304 mg, 1,78 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (83 mg, 0,0197 mmol, 15 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 421 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,75 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 32

N-[4-(1*H*-Bencimidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



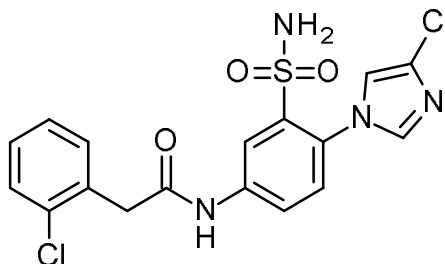
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-bencimidazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (322 mg, 1,89 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (83 mg, 0,0197 mmol, 15 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 33

N-[4-(4-Cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



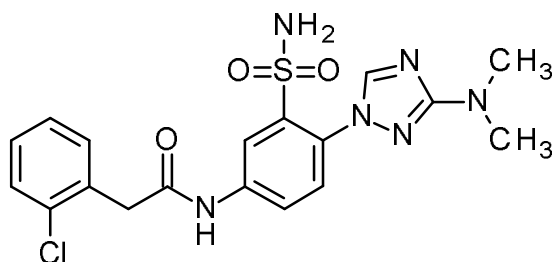
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-imidazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (255 mg, 1,50 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (23 mg, 0,0541 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,75 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 34

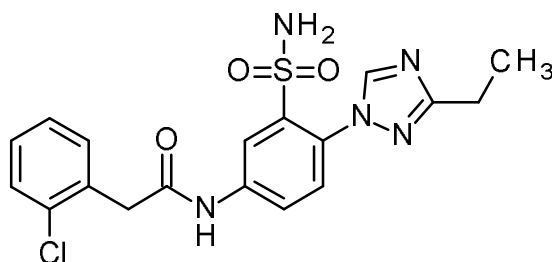
2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[3-(dimetilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N,N*-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (217 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (310 mg, 1,82 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (45 mg, 0,103 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,80 min; EM (IENpos): m/z = 435 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,93 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 35

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-etil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



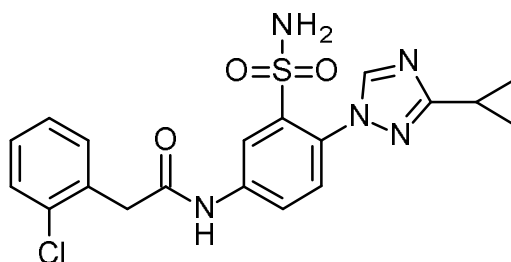
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-etil-1*H*-1,2,4-triazol (188 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (286 mg, 1,67 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (20 mg, 0,0476 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,75 min; EM (IENpos): m/z = 420 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 36 y Ejemplo 37

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol (212 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (310 mg, 1,82 mmol) sin purificación de intermedios en (2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico).

Ejemplo 36

(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



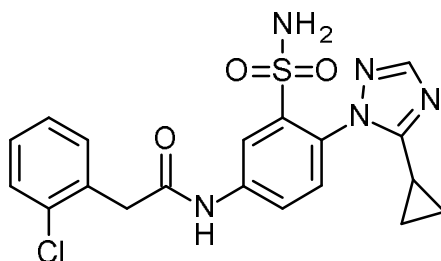
83,4 mg, 0,124 mmol, 10 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza

CL-EM (Procedimiento E): Tr = 1,86 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,83 - 0,88 (m, 2H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 2,06 - 2,13 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 37

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



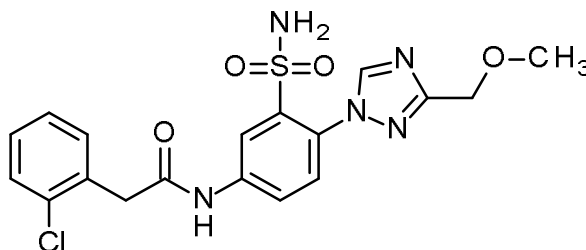
12,6 mg, 0,0292 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza

CL-EM (Procedimiento E): Tr = 1,82 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,92 (s, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 38

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



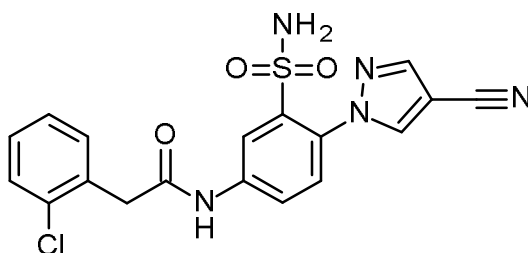
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol (219 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (306 mg, 1,80 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14,5 mg, 0,0333 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,67 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 39

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Procedimiento 1: Se añadió Pd/C (10 % de carga, 350 mg) a una solución de 2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (9,09 g, 20,5 mmol) en una mezcla de metanol (120 ml) y tetrahidrofurano (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h bajo un flujo de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración, seguido por lavado con tetrahidrofurano y concentración del material filtrado al vacío. Se extrajo con acetato de etilo/agua. Se añadió solución de carbonato de sodio y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se descartó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida en bruto (6,37 g) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 414 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d a, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,40 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,27 (t a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

El material en bruto del paso previo (6,37 g) se disolvió en DMF (87 ml), después se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (3,94 g, 23,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (5,97 g, 46,2 mmol) y HATU (8,78 g, 23,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio, solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente al vacío para dar 2-(2-clorofenil)-N-(4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil)acetamida en bruto (9,77 g) que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

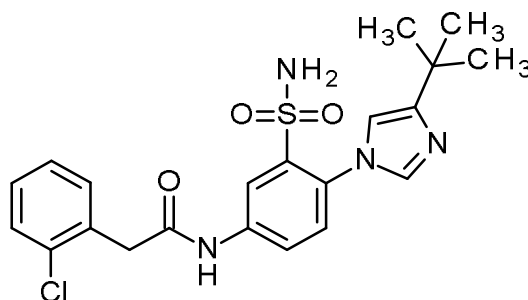
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 566 [M+H]⁺
El material en bruto del paso previo (9,77 g) se disolvió en una mezcla de diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró al vacío, se disolvió en diclorometano y se concentró al vacío nuevamente para retirar el ácido trifluoroacético restante. Después se agitó en una mezcla de diclorometano/agua durante el fin de semana. El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se obtuvo compuesto del título puro (5,40 g, 13,0 mmol, 63 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza). La pureza pudo haberse mejorado por recristalización desde acetato de etilo/hexanos.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,84 min, EM (IENpos): m/z = 416 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,84 (s a, 1H).

Procedimiento 2: Se disolvió 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida (81 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (1 ml), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (119 mg, 0,92 mmol), ácido (2-clorofenil)acético (63 mg, 0,37 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 140 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se concentró al vacío, se añadió acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) dio el compuesto del título (33 mg, 0,0794 mmol, 26 % de rendimiento, 50 % de pureza).

Ejemplo 40

N-[4-(4-*terc*-Butil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2 (pero con 4,5 eq de 4-*terc*-butil-1H-imidazol y 9 eq de base,

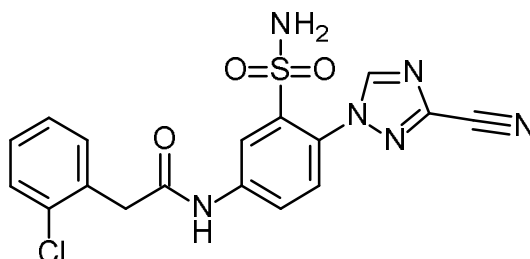
durante 2d a 100 °C), GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-*terc*-butil-1*H*-imidazol (723 mg, 5,82 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (333 mg, 1,95 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Trairt C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (25 mg, 0,0559 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 447 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,24 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 41

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



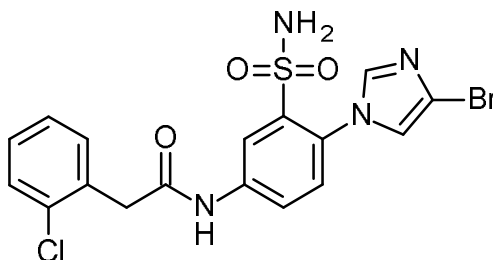
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (145 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Trairt C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (3,8 mg, 0,00912 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,92 - 8,02 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 42

N-[4-(4-Bromo-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-bromo-1*H*-imidazol (285 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (20 mg, 0,0426 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 469/471 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

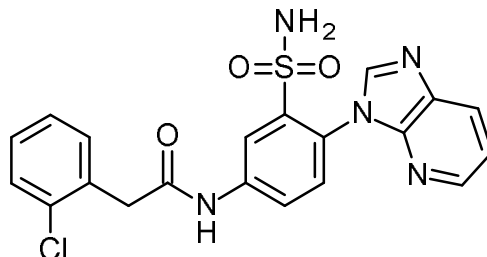
Ejemplo 43 y Ejemplo 44

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa

(YMC Triart C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico).

Ejemplo 43

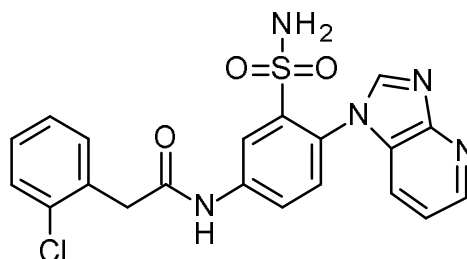
2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



- 5 1 mg, 0,00226 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza
 CL-EM (Procedimiento G): Tr = 1,52 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺
 RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 44

10 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



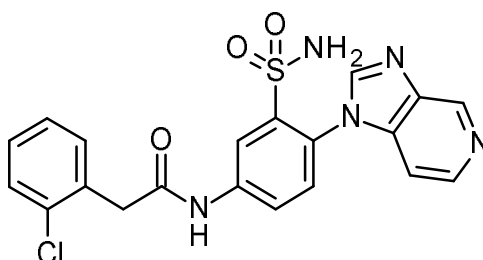
- 5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza
 CL-EM (Procedimiento G): Tr = 1,61 min; EM (IENpos): m/z = 442 (M+H)⁺
 15 RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 45 y Ejemplo 46

- De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3H-imidazo[4,5-c]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Luna Hilic 5 μ 250x30 mm, CO₂/metanol + 0,5 % de amoníaco (32 %)).

Ejemplo 45

25 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



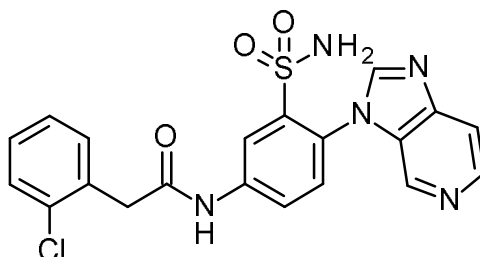
5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento H): Tr = 2,75 min, EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 46

5 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



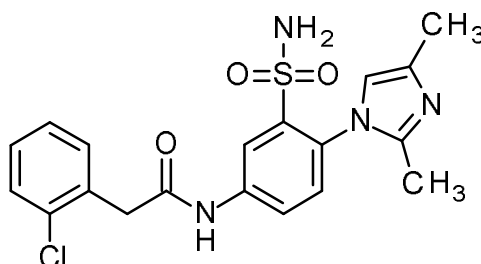
5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 85 % de pureza

CL-EM (Procedimiento H): Tr = 3,34 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 8,42 - 8,48 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 47

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



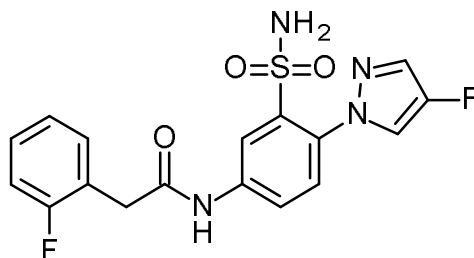
15 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2,4-dimetil-1H-imidazol (207 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (262 mg, 1,53 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters YMC Triart C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (1 mg, 0,00239 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

20 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,76 min; EM (IENpos): m/z = 419 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,97 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 48

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



25 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (450 mg, 1,17 mmol), 4-flúor-1H-pirazol (150 mg, 1,75 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (284 mg, 1,85 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final

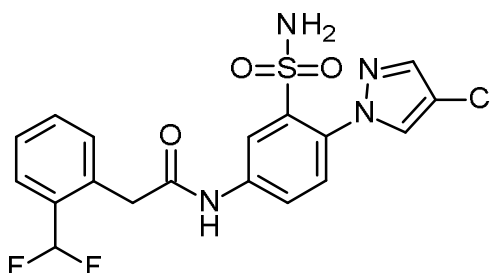
mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (38 mg, 0,0969 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 93 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 393 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,29 - 7,44 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 49

***N*-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometil)fenil]acetamida**



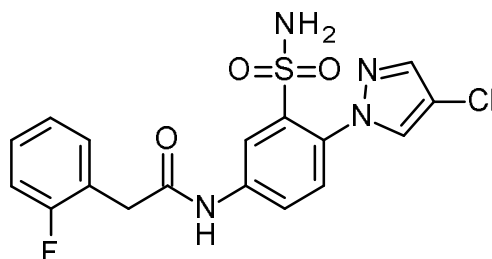
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (330 mg, 1,77 mmol) sin purificación de intermedios el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (29 mg, 0,0659 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 50

***N*-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



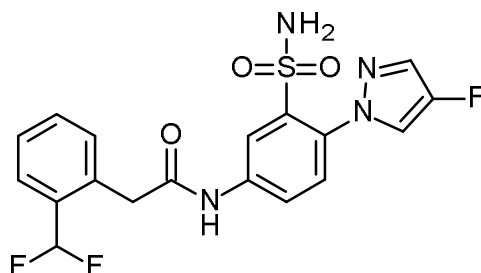
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (273 mg, 1,77 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (25 mg, 0,0659 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 409 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 51

2-[2-(Difluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



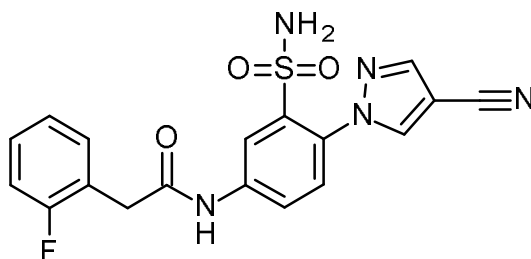
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (450 mg, 1,17 mmol), 4-flúor-1*H*-pirazol (150 mg, 1,75 mmol) y ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (343 mg, 1,85 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (24 mg, 0,566 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 52

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



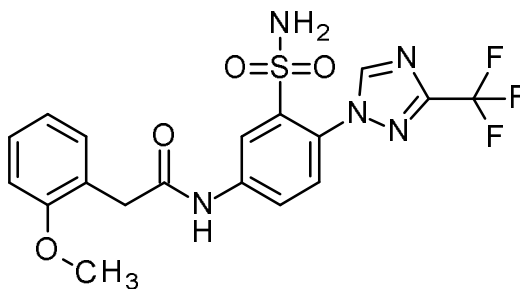
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol), 1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (361 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (226 mg, 1,47 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart C-18 5 μ m, 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (44 mg, 0,110 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,73 min; EM (IENpos): m/z = 400 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 53

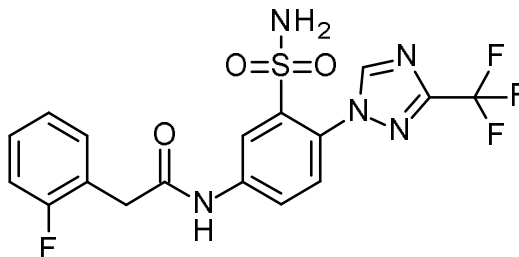
2-(2-Metoxifenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00747 mmol, 4 % de rendimiento, 100 % de pureza).

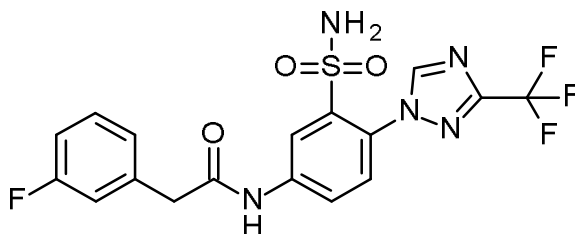
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 456 [M+H]⁺

Ejemplo 54

2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

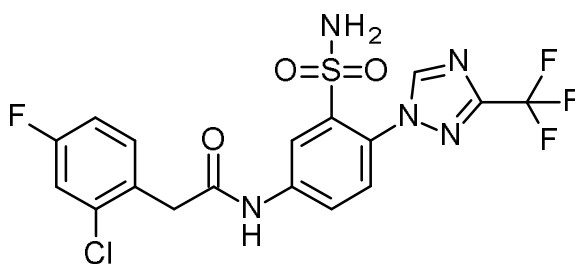
De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,7 mg, 0,0286 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 444 [M+H]⁺

Ejemplo 55**2-(3-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,6 mg, 0,0262 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

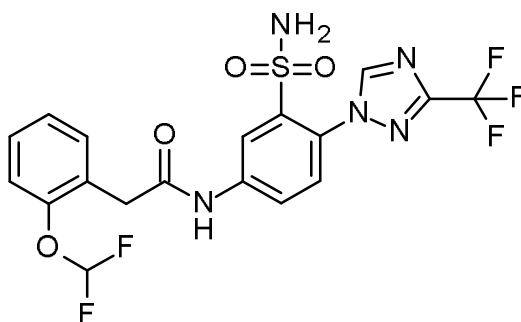
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 444 [M+H]⁺

Ejemplo 56**2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0289 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 478 [M+H]⁺

Ejemplo 57**2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida**

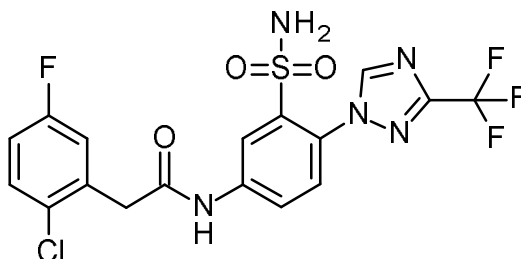


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00692 mmol, 3 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 492 [M+H]⁺

Ejemplo 58

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

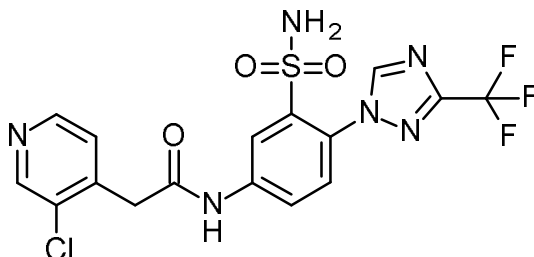


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,2 mg, 0,0109 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 478 [M+H]⁺

Ejemplo 59

2-(3-Cloropiridin-4-il)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

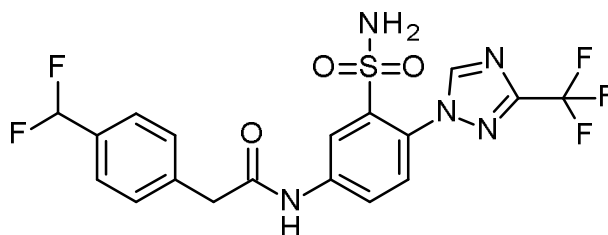


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0174 mmol, 9 % de rendimiento, 82 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 60

2-[4-(Difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

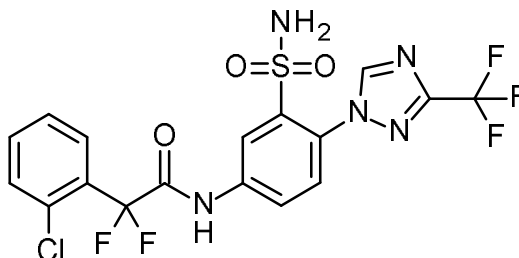


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0240 mmol, 12 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): $m/z = 476 [M+H]^+$

Ejemplo 61

2-(2-Clorofenil)-2,2-difluoro-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

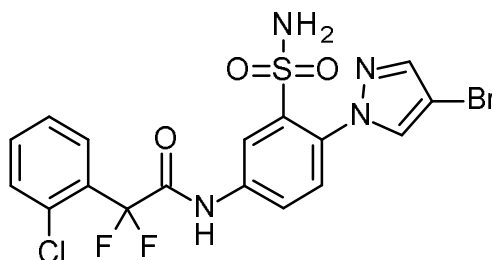


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,2 mg, 0,0327 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): $m/z = 496 (M+H)^+$

Ejemplo 62

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida

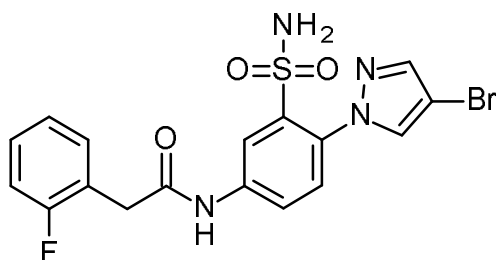


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,8 mg, 0,0115 mmol, 6 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): $m/z = 505 [M+H]^+$

Ejemplo 63

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

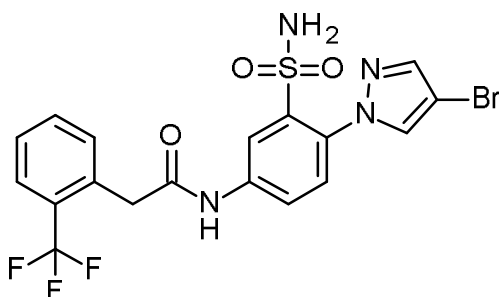


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (9,6 mg, 0,0212 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

Ejemplo 64

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

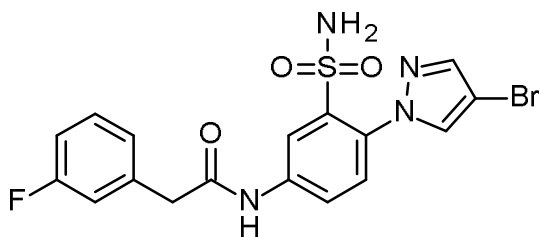


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (23,4 mg, 0,0465 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 503 [M+H]⁺

Ejemplo 65

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

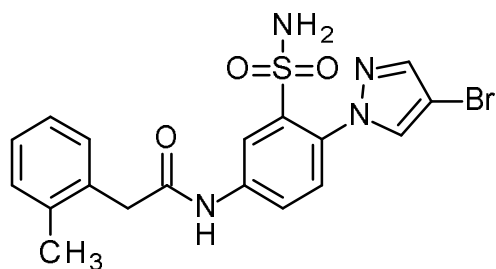


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,3 mg, 0,0271 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

Ejemplo 66

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

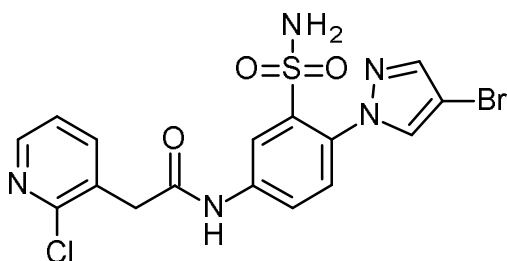


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0576 mmol, 29 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

Ejemplo 67

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida

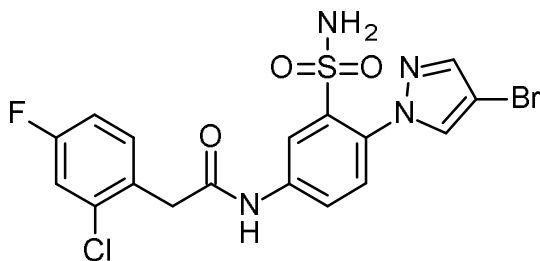


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,4 mg, 0,0285 mmol, 14 % de rendimiento, 79 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 68

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida

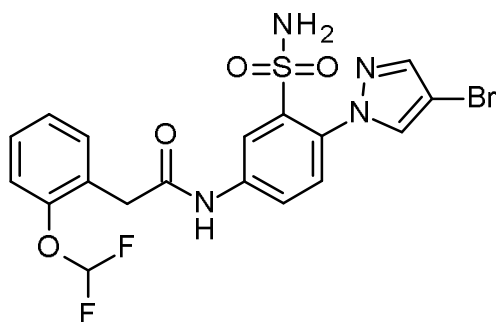


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (3,0 mg, 0,00615 mmol, 3 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 487 [M+H]⁺

Ejemplo 69

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

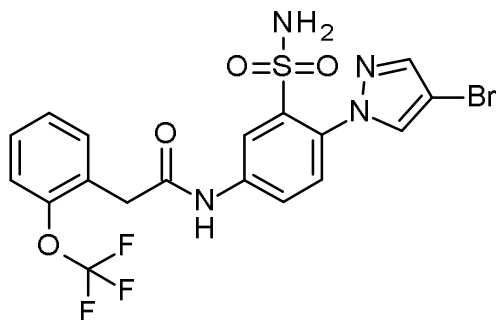


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,5 mg, 0,0429 mmol, 21 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 501 [M+H]⁺

Ejemplo 70

***N*-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoylphenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida**

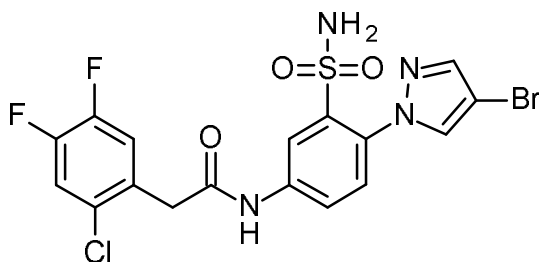


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,8 mg, 0,0324 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 519 [M+H]⁺

Ejemplo 71

***N*-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoylphenil]-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)acetamida**

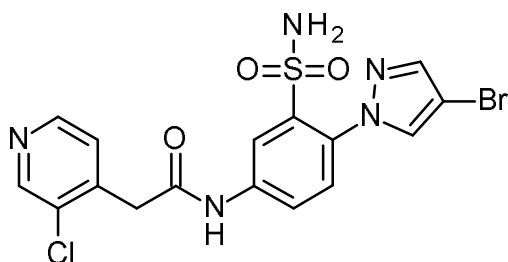


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (4,6 mg, 0,00910 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 505 [M+H]⁺

Ejemplo 72

***N*-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoylphenil]-2-(3-cloropiridin-4-il)acetamida**

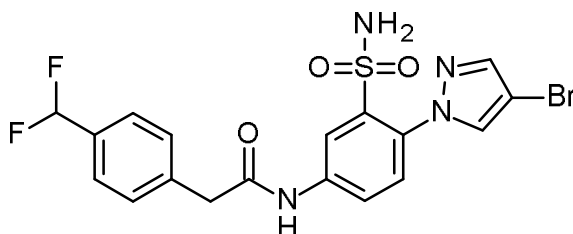


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,9 mg, 0,0125 mmol, 6 % de rendimiento, 92 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 73

N-[4-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

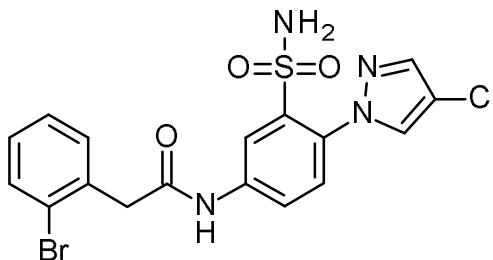


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (15,7 mg, 0,0323 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 485 [M+H]⁺

Ejemplo 74

2-(2-Bromofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

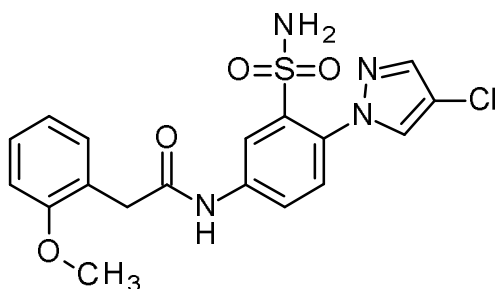


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,8 mg, 0,0613 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺

Ejemplo 75

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida

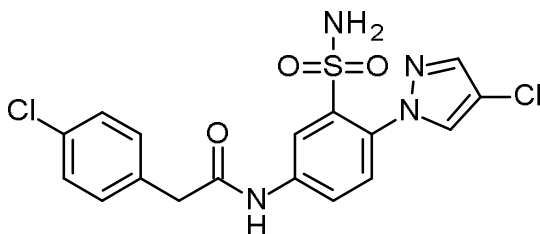


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (2,7 mg, 0,0642 mmol, 3 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 421 [M+H]⁺

Ejemplo 76

2-(4-Clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

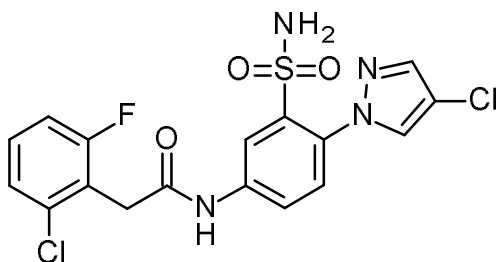


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,8 mg, 0,0136 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

Ejemplo 77

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

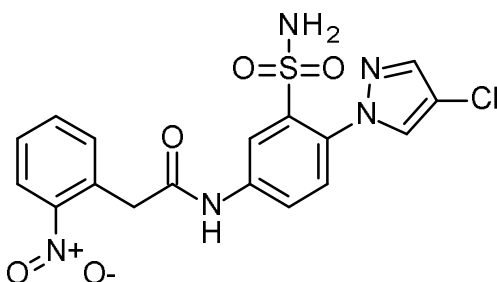


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (33,9 mg, 0,0765 mmol, 38 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 78

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida

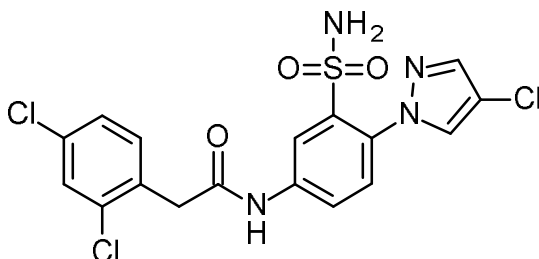


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,3 mg, 0,0190 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 79

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

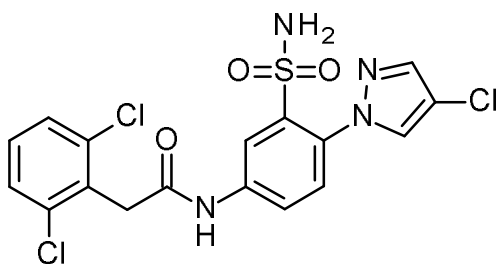


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (4,2 mg, 0,00914 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 80

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida

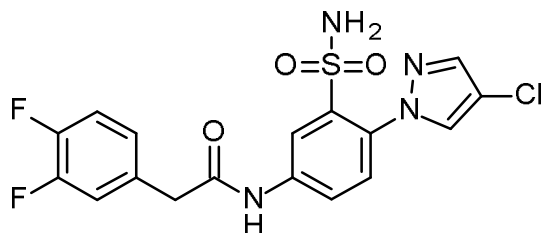


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (43,4 mg, 0,0944 mmol, 47 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 81

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

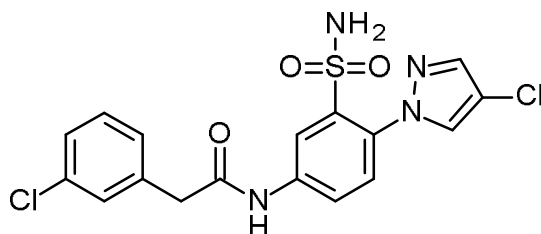


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (7,1 mg, 0,0166 mmol, 8 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Ejemplo 82

2-(3-Clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

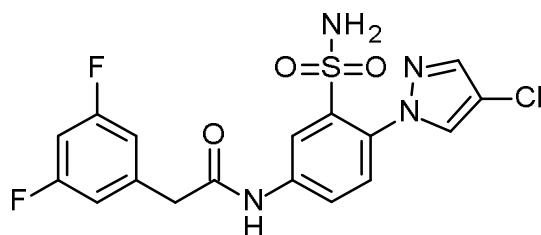


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0268 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

Ejemplo 83

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida

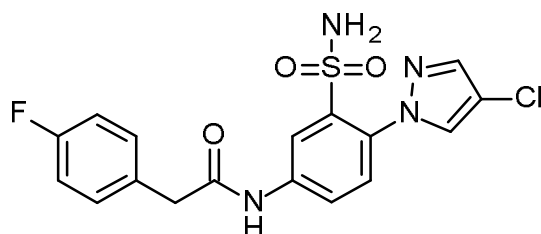


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,3 mg, 0,0148 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Ejemplo 84

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

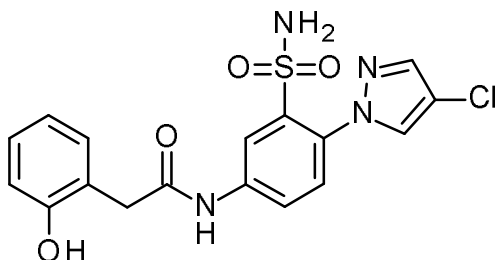


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,2 mg, 0,0201 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 409 [M+H]⁺

5 Ejemplo 85

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida

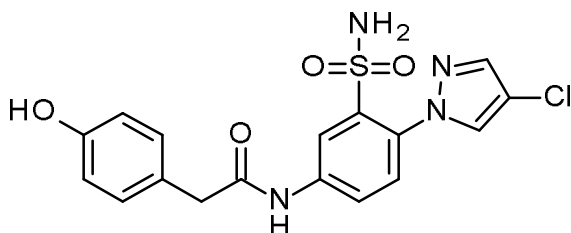


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,5 mg, 0,0307 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 407 [M+H]⁺

Ejemplo 86

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida

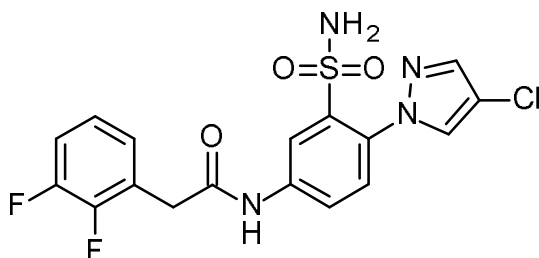


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,5 mg, 0,0135 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 407 [M+H]⁺

Ejemplo 87

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida

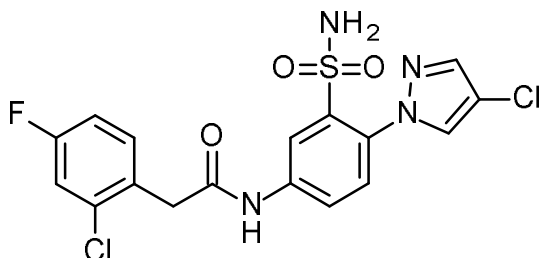


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,4 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Ejemplo 88

2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

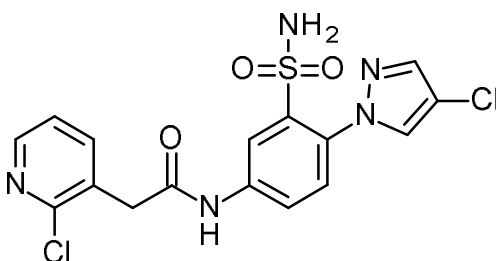


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,5 mg, 0,0327 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 89

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida

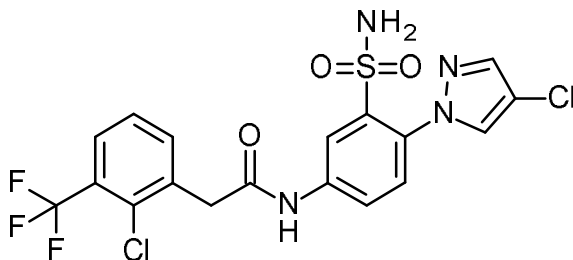


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,3 mg, 0,0500 mmol, 25 % de rendimiento, 81 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min, EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

Ejemplo 90

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acetamida

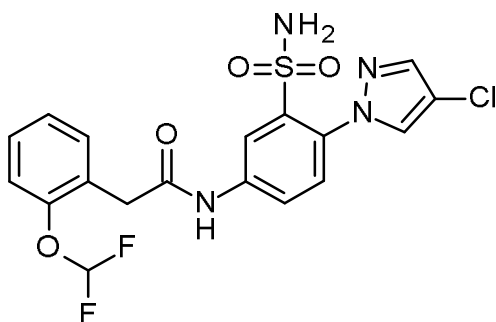


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (30,4 mg, 0,0616 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 91

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

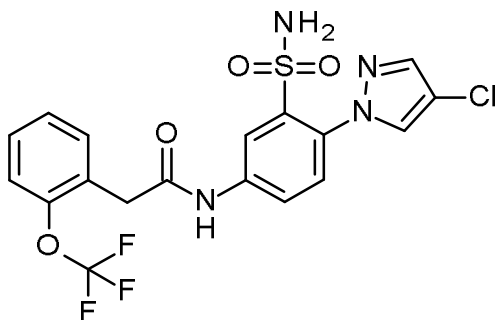


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0453 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

Ejemplo 92

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

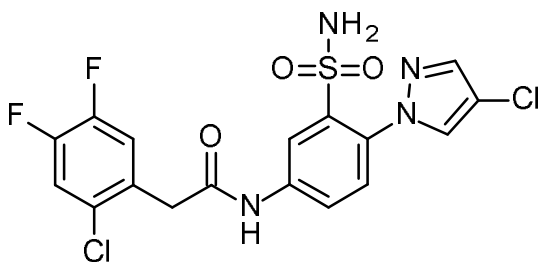


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,1 mg, 0,0297 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 475 [M+H]⁺

Ejemplo 93

2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

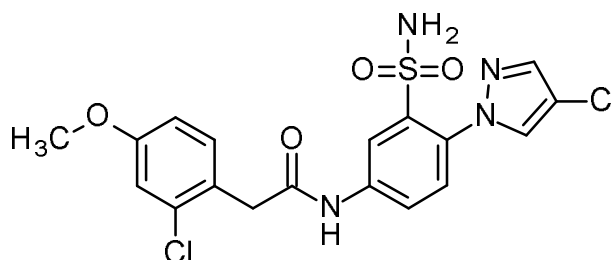


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (9,8 mg, 0,0212 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 94

2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

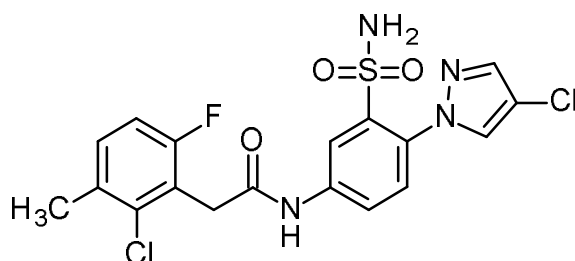


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0360 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

Ejemplo 95

2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

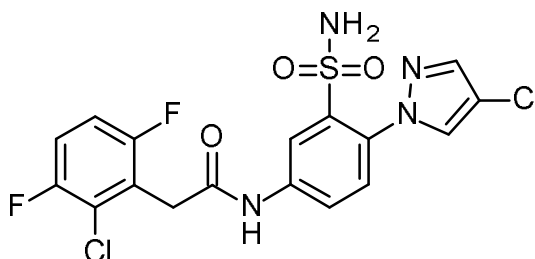


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,3 mg, 0,0400 mmol, 20 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

Ejemplo 96

2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

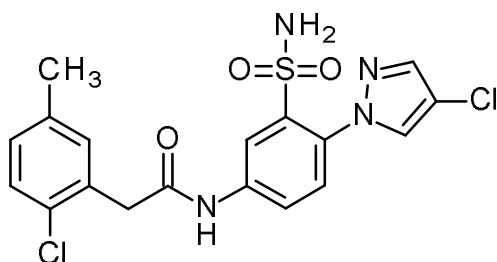


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,1 mg, 0,0436 mmol, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 97

2-(2-Cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

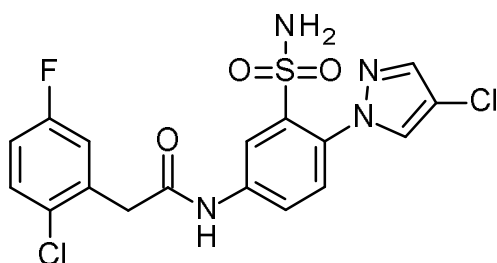


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (29,6 mg, 0,0674 mmol, 34 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 439 [M+H]⁺

Ejemplo 98

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

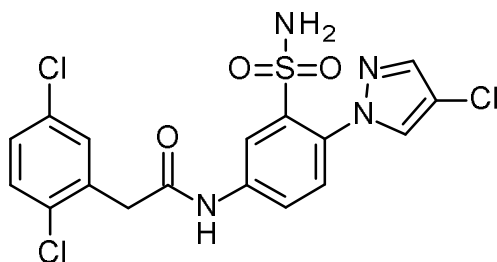


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,2 mg, 0,0388 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 99

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida

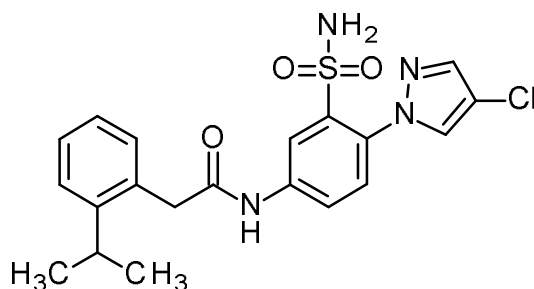


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (26,1 mg, 0,0568 mmol, 28 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 100

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida

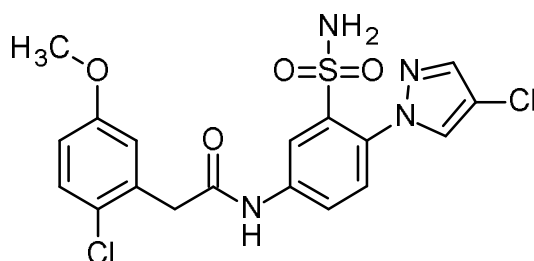


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (24,2 mg, 0,0559 mmol, 28 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

Ejemplo 101

2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

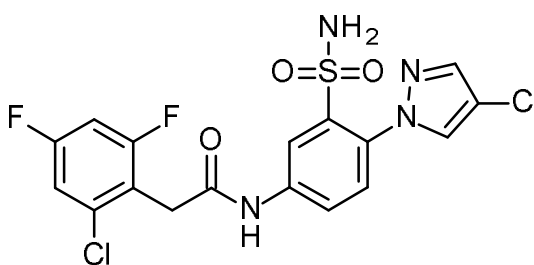


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0176 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

Ejemplo 102

2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

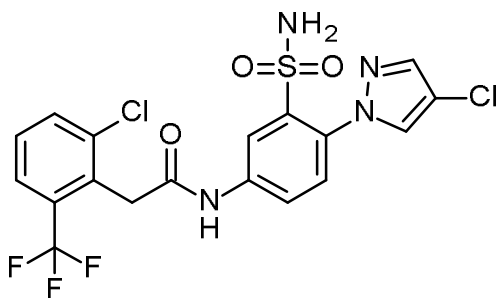


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,8 mg, 0,0559 mmol, 28 % de rendimiento, 92 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 103

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acetamida

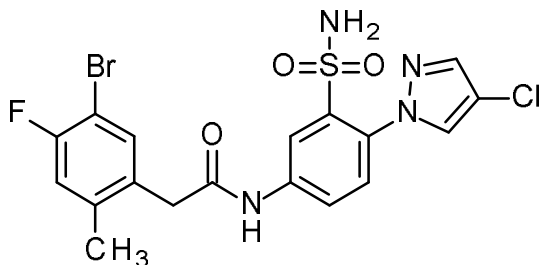


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (26,7 mg, 0,0541 mmol, 27 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 104

2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

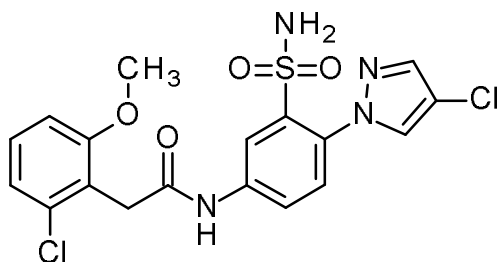


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-flúor-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,2 mg, 0,0223 mmol, 11 % de rendimiento, 83 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 501 [M+H]⁺

Ejemplo 105

2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

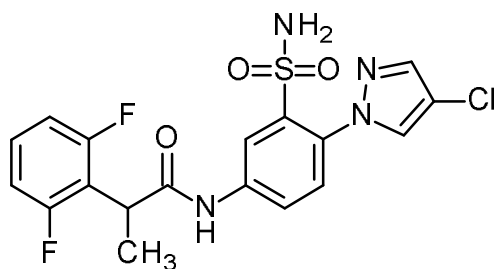


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (23,6 mg, 0,0518 mmol, 26 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

Ejemplo 106

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-difluorofenil)propanamida

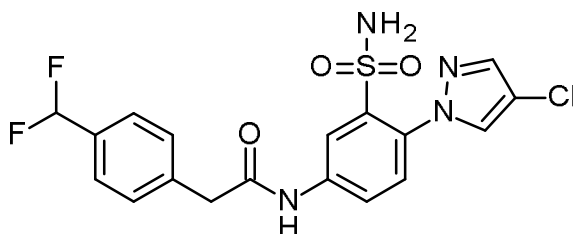


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido 2-(2,6-difluorofenil)propanoico (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,1 mg, 0,0479 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

Ejemplo 107

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

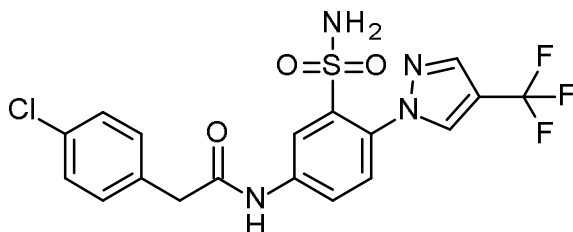


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0454 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

Ejemplo 108

2-(4-Clorofenil)-*N*-[4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida

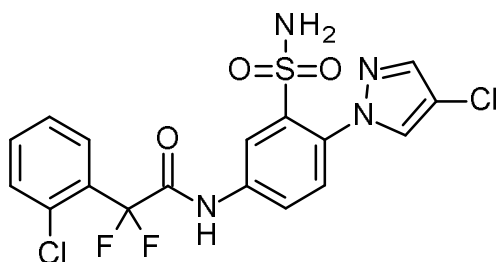


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,5 mg, 0,0403 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 109

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida

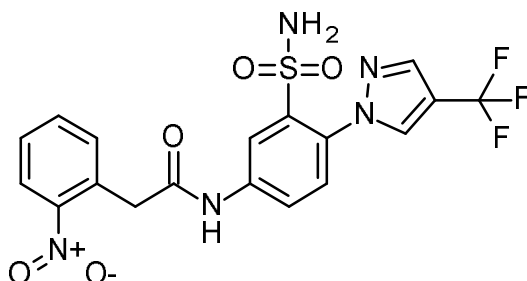


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00737 mmol, 4 % de rendimiento, 81 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 110

2-(2-Nitrofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

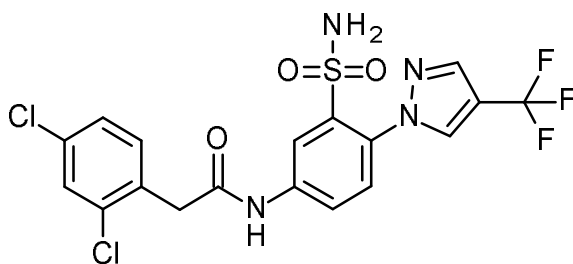


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,0 mg, 0,0298 mmol, 15 % de rendimiento, 91 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 111

2-(2,4-Diclorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

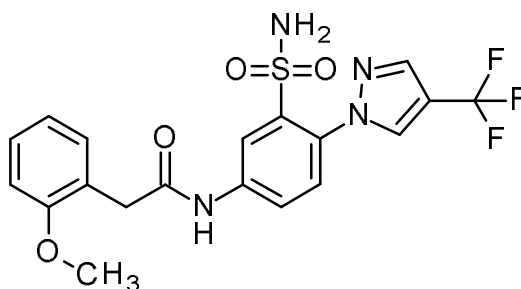


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0332 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 112

2-(2-Metoxifenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

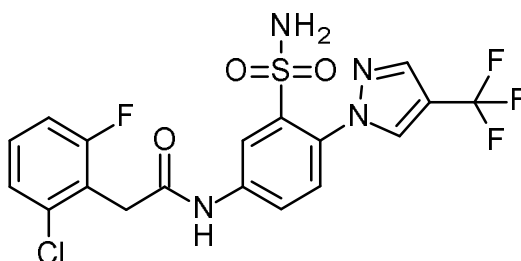


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0304 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

Ejemplo 113

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

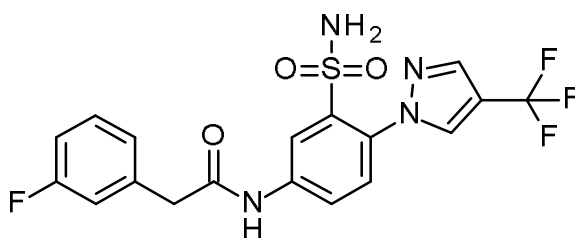


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,0 mg, 0,0210 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 114

2-(3-Fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

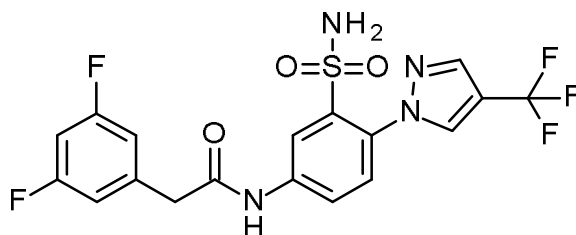


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,5 mg, 0,0305 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 115

2-(3,5-Difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

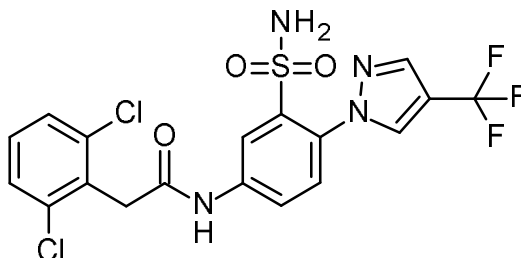


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0356 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 116

2-(2,6-Diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

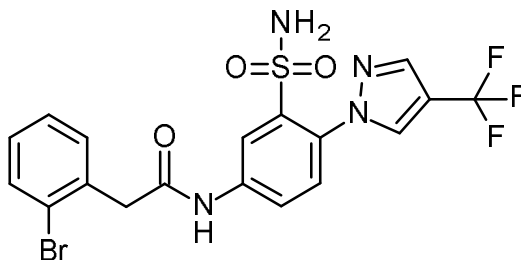


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (15,8 mg, 0,0320 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 117

2-(2-Bromofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

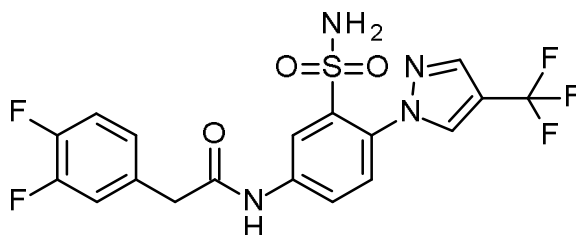


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (7,4 mg, 0,0147 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 503 [M+H]⁺

Ejemplo 118

2-(3,4-Difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

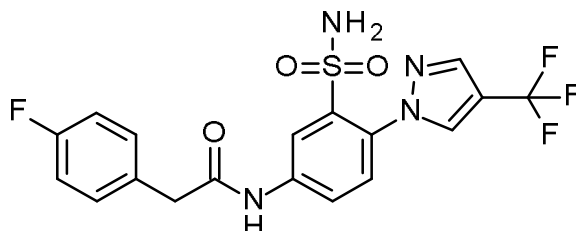


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,3 mg, 0,0289 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 119

2-(4-Fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

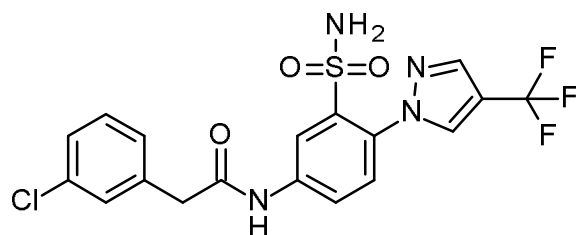


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,9 mg, 0,0472 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 120

2-(3-Clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

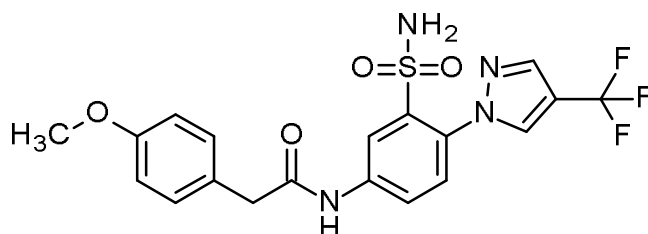


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0275 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 121

2-(4-Metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

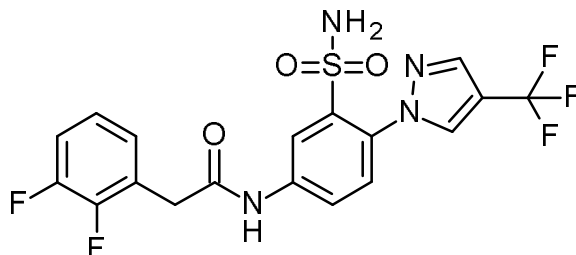


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,3 mg, 0,0315 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

5 Ejemplo 122

2-(2,3-Difluorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

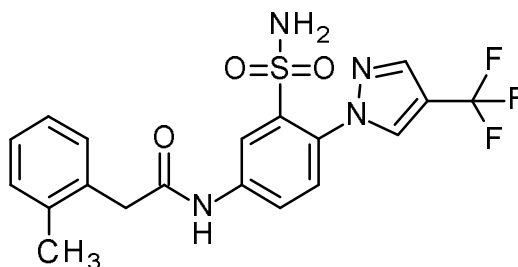


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0174 mmol, 92 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

Ejemplo 123

2-(2-Metilfenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

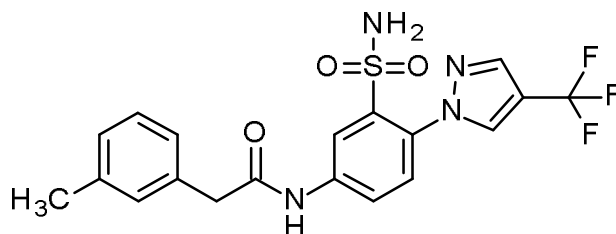


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,4 mg, 0,0488 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 439 [M+H]⁺

Ejemplo 124

2-(3-Metilfenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

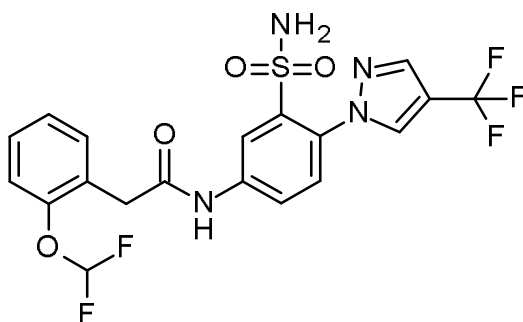


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (15,8 mg, 0,0360 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 439 [M+H]⁺

Ejemplo 125

2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

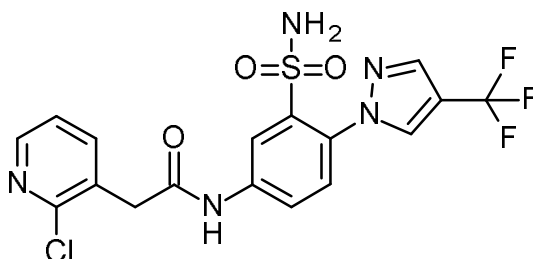


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (5,3 mg, 0,0108 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺

Ejemplo 126

2-(2-Cloropiridin-3-il)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

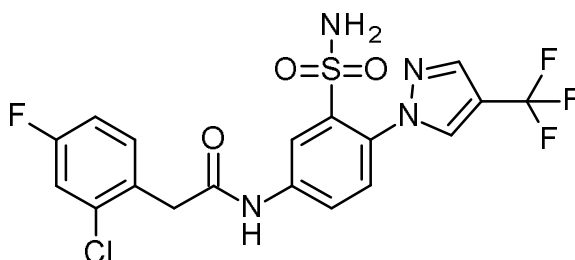


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,7 mg, 0,0276 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M+H]⁺

Ejemplo 127

2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

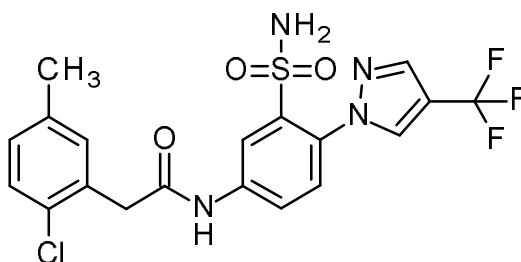


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (9,1 mg, 0,0191 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 128

2-(2-Cloro-5-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

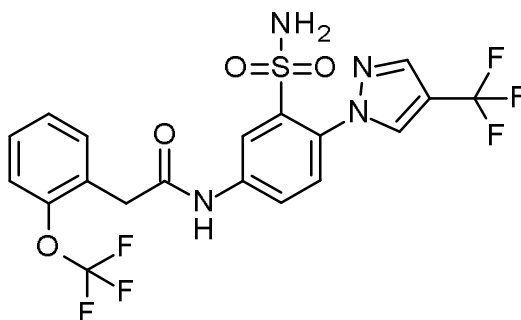


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0290 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

Ejemplo 129

***N*-(3-Sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida**

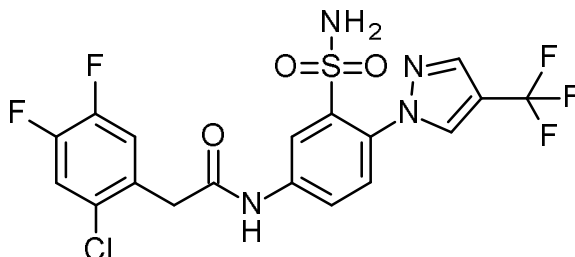


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (9,5 mg, 0,0189 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

Ejemplo 130

2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

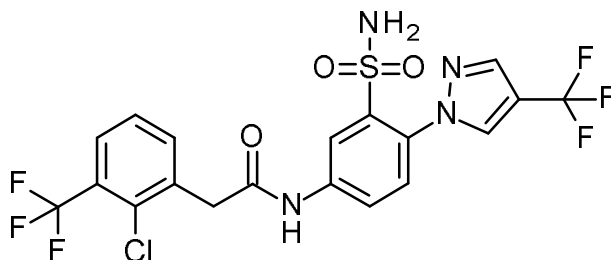


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0346 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H]⁺

Ejemplo 131

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida

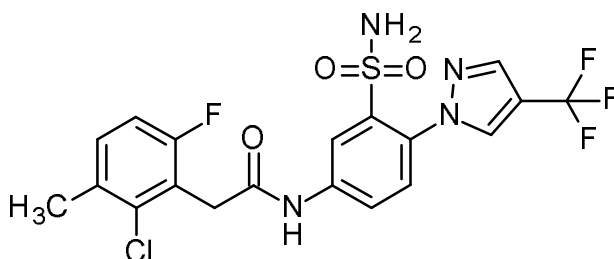


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (15,3 mg, 0,0290 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺

Ejemplo 132

2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

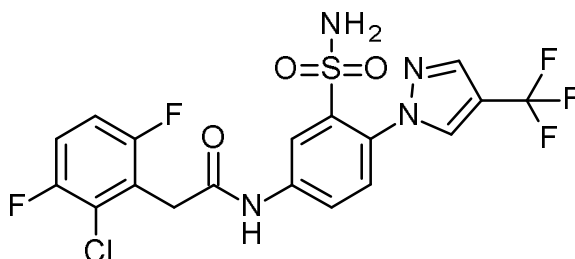


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,9 mg, 0,0222 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 491 [M+H]⁺

Ejemplo 133

2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

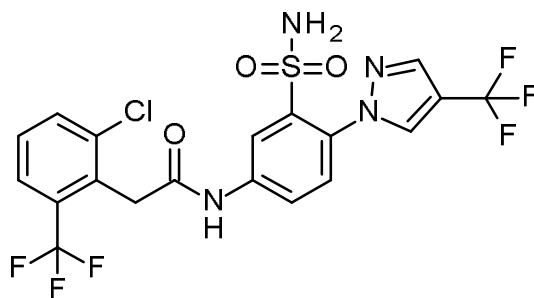


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0331 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H]⁺

Ejemplo 134

2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

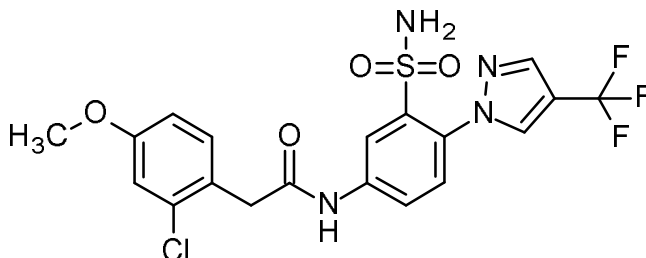


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,2 mg, 0,0213 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺

Ejemplo 135

2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

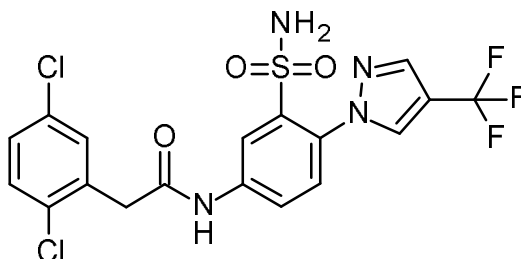


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0366 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 489 [M+H]⁺

Ejemplo 136

2-(2,5-Diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

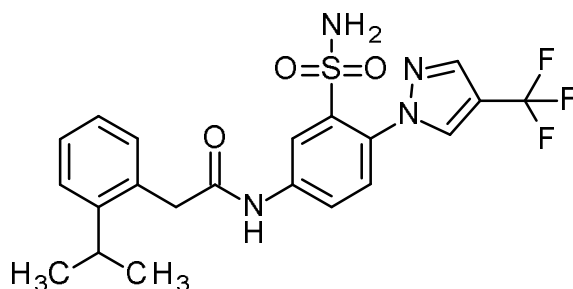


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,3 mg, 0,0209 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

Ejemplo 137

2-(2-Isopropilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

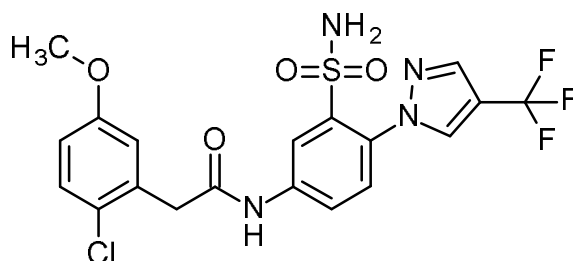


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (19,8 mg, 0,0424 mmol, 21 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,30 min; EM (IENpos): m/z = 467 [M+H]⁺

Ejemplo 138

2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

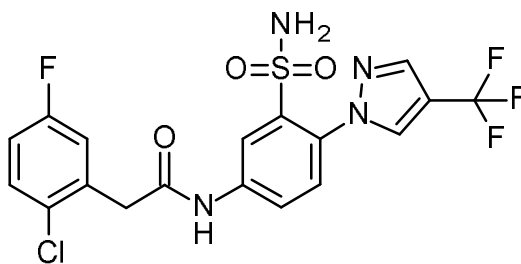


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,7 mg, 0,0137 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 489 [M+H]⁺

Ejemplo 139

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

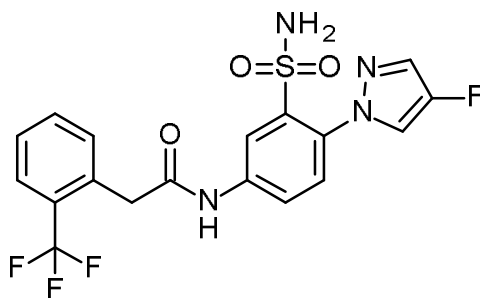


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0264 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 140

N-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

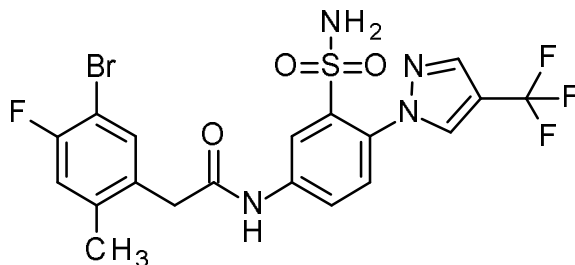


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,8 mg, 0,0267 mmol, 13 % de rendimiento, 92 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 141

2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

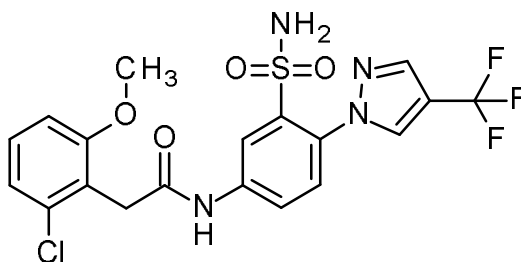


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-flúor-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (19,5 mg, 0,0364 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min; EM (IENpos): m/z = 535 [M+H]⁺

Ejemplo 142

2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

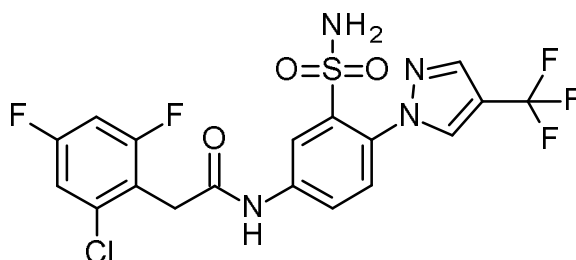


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (23,8 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 489 [M+H]⁺

Ejemplo 143

2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

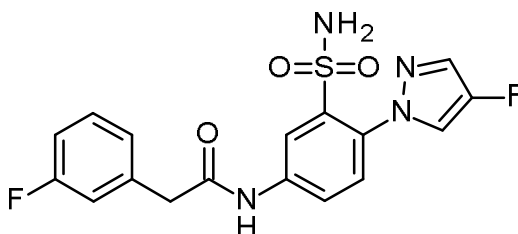


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (7,7 mg, 0,0156 mmol, 8 % de rendimiento, 91 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 495 [M+H]⁺

Ejemplo 144

2-(3-Fluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

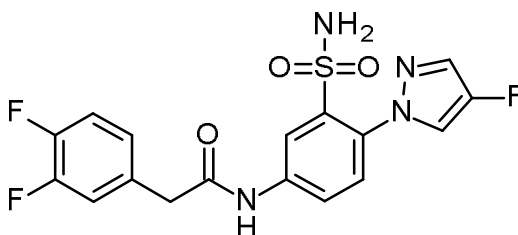


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0328 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 393 [M+H]⁺

Ejemplo 145

2-(3,4-Difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

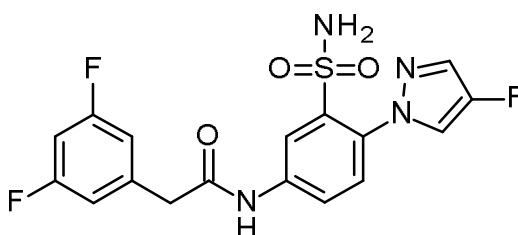


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,0 mg, 0,0390 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 411 [M+H]⁺

Ejemplo 146

2-(3,5-Difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

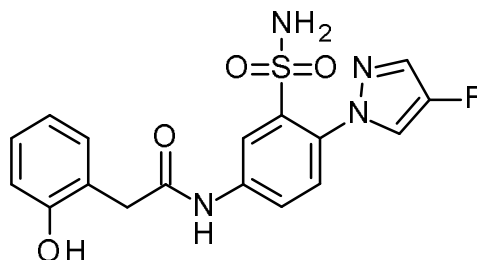


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0278 mmol, 14 % de rendimiento, 81 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 411 [M+H]⁺

5 Ejemplo 147

***N*-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida**

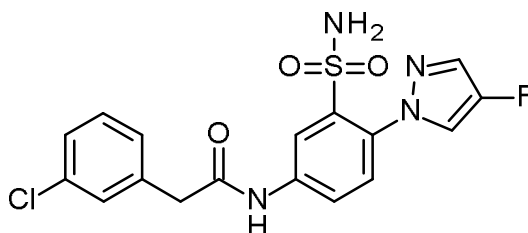


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,8 mg, 0,0225 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺

Ejemplo 148

2-(3-Clorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

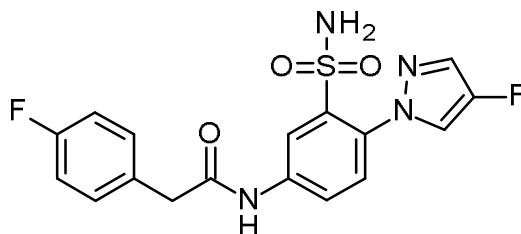


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (15,2 mg, 0,0372 mmol, 19 % de rendimiento, 86 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 409 [M+H]⁺

Ejemplo 149

2-(4-Fluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

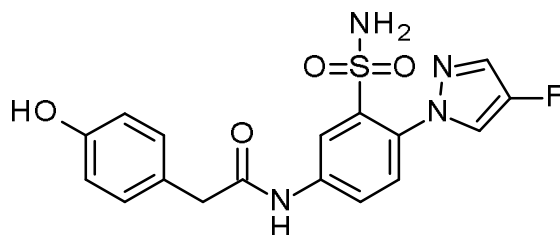


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0517 mmol, 26 % de rendimiento, 92 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 393 [M+H]⁺

Ejemplo 150

***N*-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida**

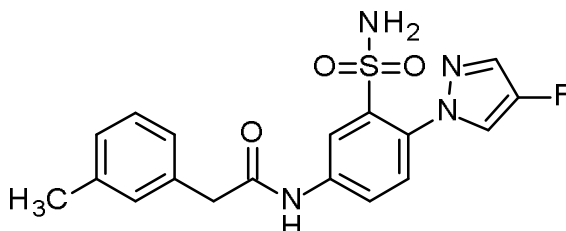


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0356 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺

Ejemplo 151

N-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

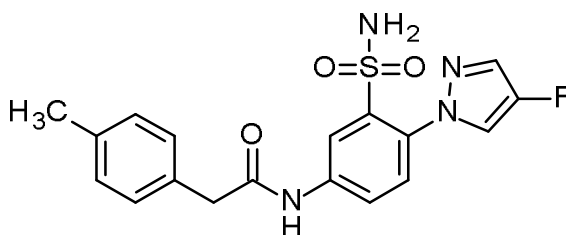


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,1 mg, 0,0157 mmol, 8 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 389 [M+H]⁺

Ejemplo 152

N-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

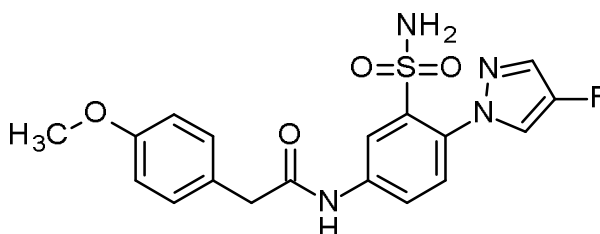


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0293 mmol, 15 % de rendimiento, 91 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 389 [M+H]⁺

Ejemplo 153

N-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

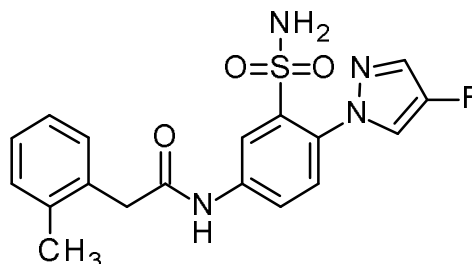


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,8 mg, 0,0539 mmol, 27 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min, EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

5 Ejemplo 154

***N*-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

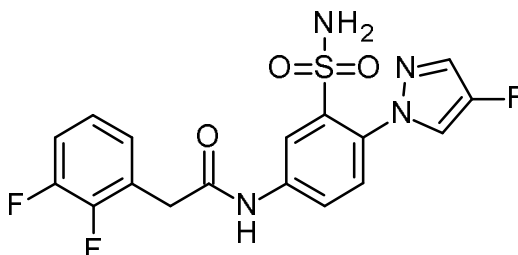


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,9 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min, EM (IENpos): m/z = 389 [M+H]⁺

Ejemplo 155

2-(2,3-Difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

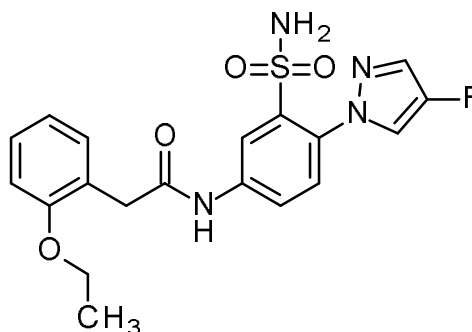


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,4 mg, 0,0253 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 411 [M+H]⁺

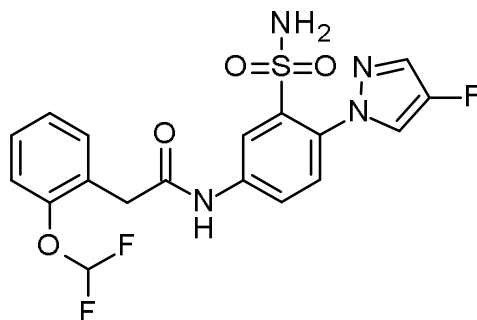
Ejemplo 156

2-(2-Etoxifenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

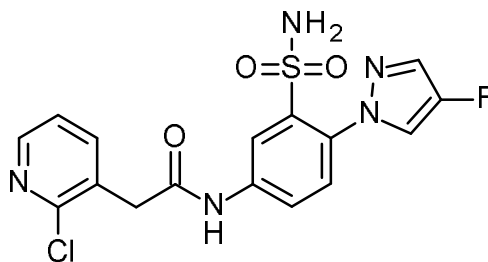


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,2 mg, 0,0483 mmol, 24 % de rendimiento, 92 % de pureza).

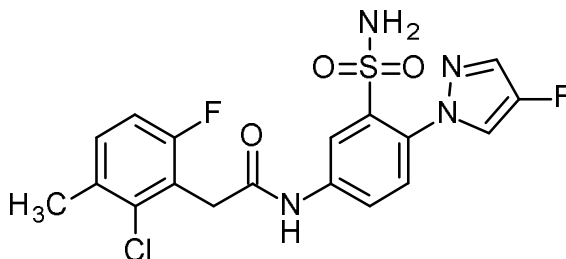
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 419 [M+H]⁺

Ejemplo 157**2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0338 mmol, 17 % de rendimiento, 88 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

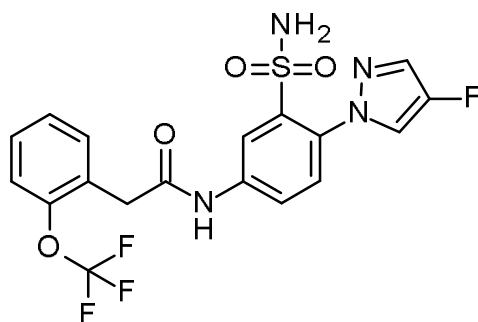
Ejemplo 158**2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (7,1 mg, 0,0173 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 410 [M+H]⁺

Ejemplo 159**2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,7 mg, 0,0401 mmol, 20 % de rendimiento, 100 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

Ejemplo 160**N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida**

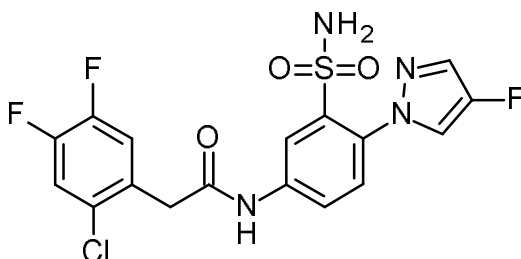


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0358 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

Ejemplo 161

2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

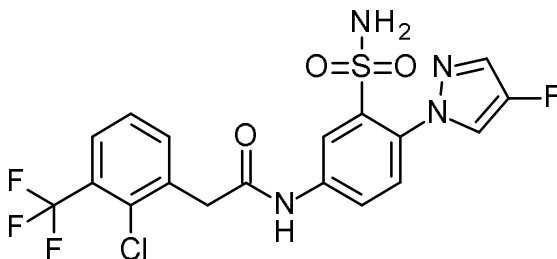


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,4 mg, 0,0144 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 445 [M+H]⁺

Ejemplo 162

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

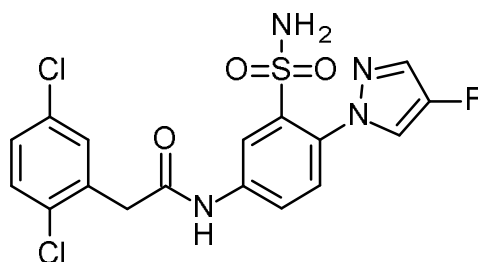


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,6 mg, 0,0285 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 163

2-(2,5-Diclorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

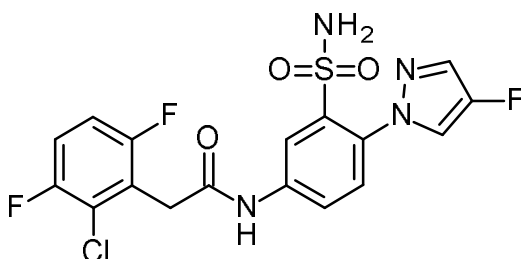


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0311 mmol, 16 % de rendimiento, 92 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 164

2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

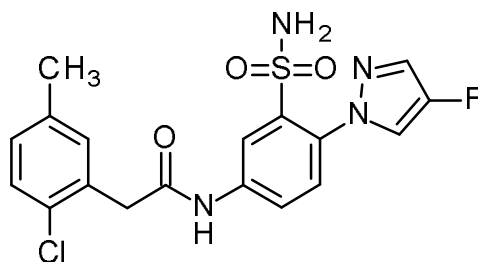


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (19,1 mg, 0,0429 mmol, 22 % de rendimiento, 90 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 445 [M+H]⁺

Ejemplo 165

2-(2-Cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

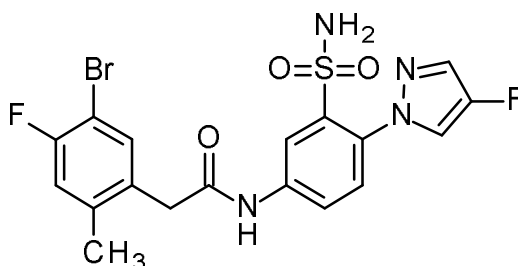


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,6 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 423 [M+H]⁺

Ejemplo 166

2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

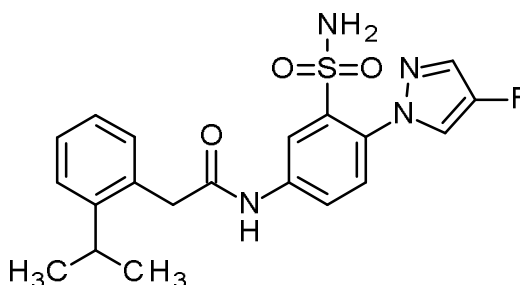


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-flúor-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0282 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 485 [M+H]⁺

Ejemplo 167

N-[4-(4-Fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida

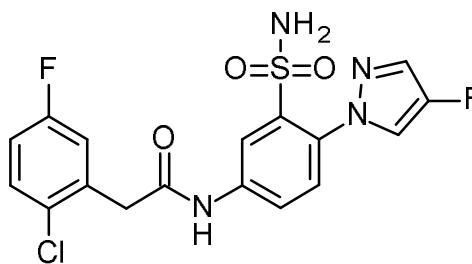


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,3 mg, 0,0511 mmol, 26 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

Ejemplo 168

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

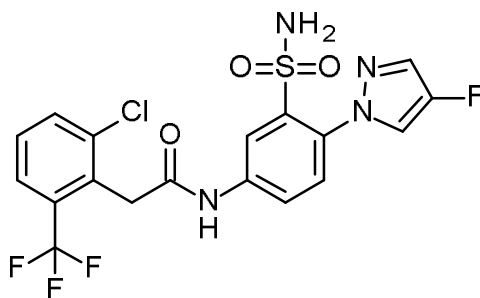


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,7 mg, 0,0391 mmol, 20 % de rendimiento, 84 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Ejemplo 169

2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

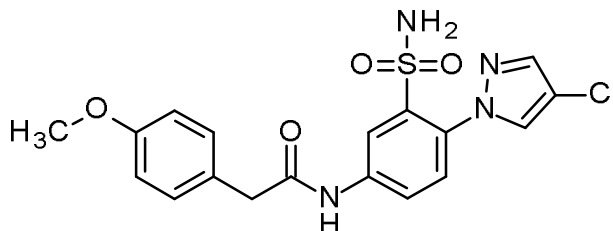


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,8 mg, 0,0226 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min, EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

Ejemplo 170

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

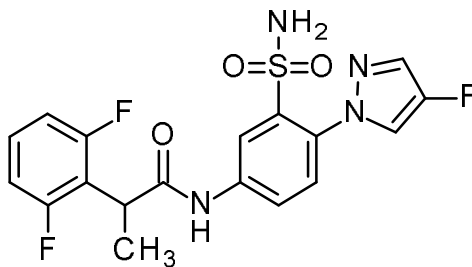


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,2 mg, 0,0290 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 421 [M+H]⁺

Ejemplo 171

2-(2,6-Difluorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]propanamida

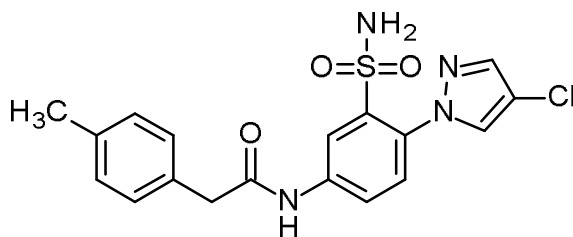


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)benzensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (12,2 mg, 0,0287 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

Ejemplo 172

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

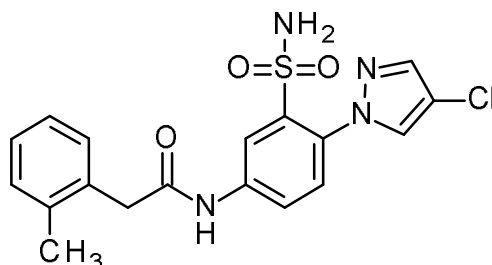


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,8 mg, 0,0217 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min, EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

Ejemplo 173

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

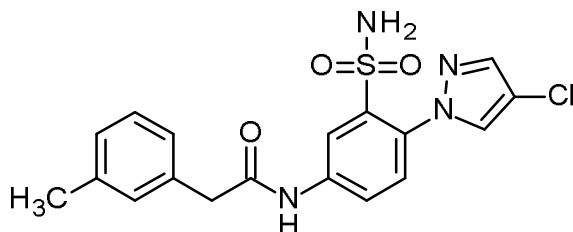


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0338 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

Ejemplo 174

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

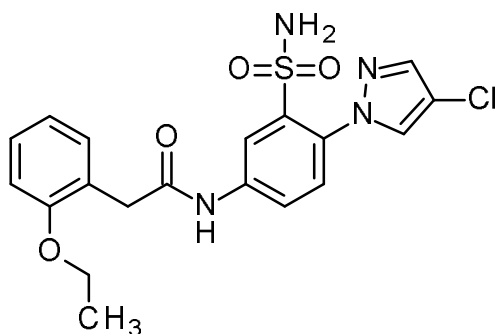


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (27,3 mg, 0,0674 mmol, 34 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

Ejemplo 175

N-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida

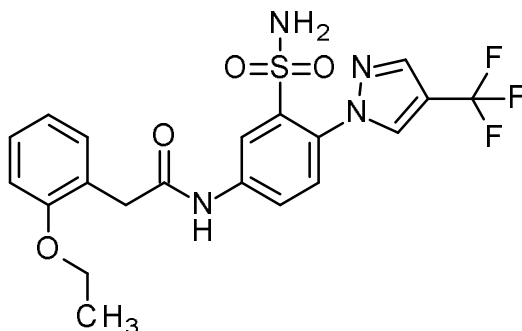


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,3 mg, 0,0651 mmol, 33 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 435 [M+H]⁺

Ejemplo 176

2-(2-Etoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

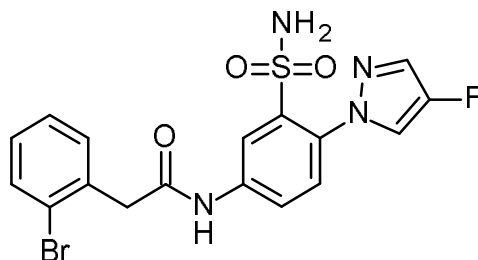


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (4,9 mg, 0,0105 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺

Ejemplo 177

2-(2-Bromofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

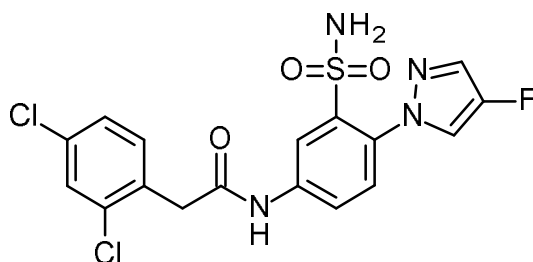


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0395 mmol, 20 % de rendimiento, 91 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

Ejemplo 178

2-(2,4-Diclorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

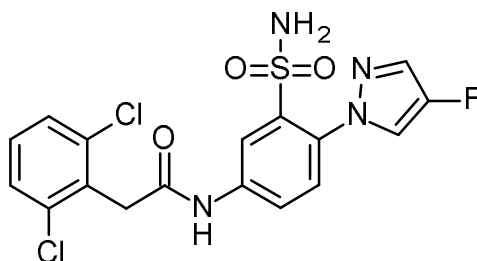


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,3 mg, 0,0187 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 179

2-(2,6-Diclorofenil)-*N*-[4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

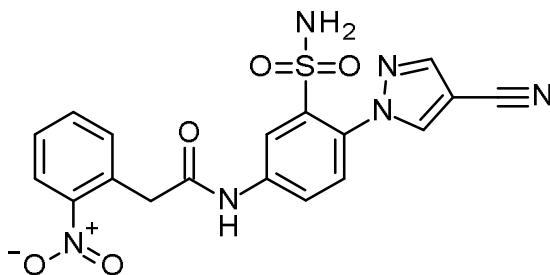


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0451 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

Ejemplo 180

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida

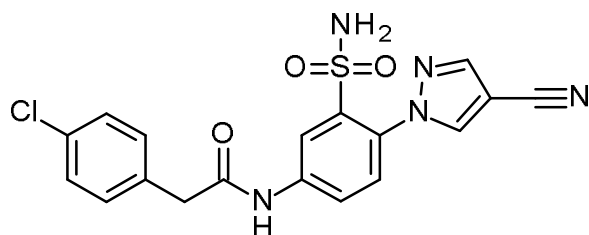


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (19,0 mg, 0,0446 mmol, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

Ejemplo 181

2-(4-Clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

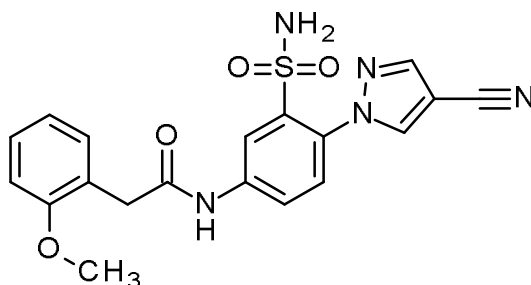


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,8 mg, 0,0428 mmol, 21 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 416 [M+H]⁺

Ejemplo 182

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida

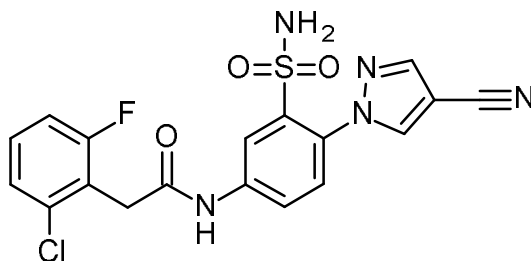


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (24,1 mg, 0,0586 mmol, 29 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 412 [M+H]⁺

Ejemplo 183

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

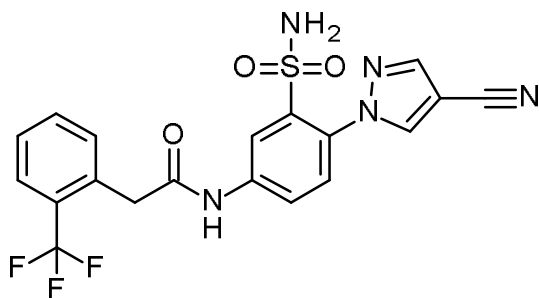


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (37,3 mg, 0,0860 mmol, 43 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 184

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

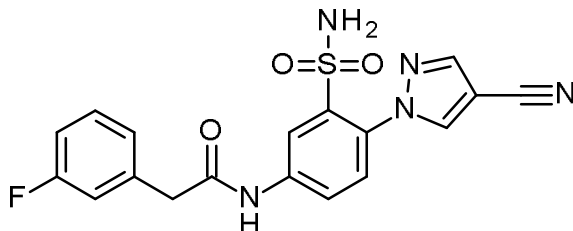


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,1 mg, 0,0625 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺

Ejemplo 185

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

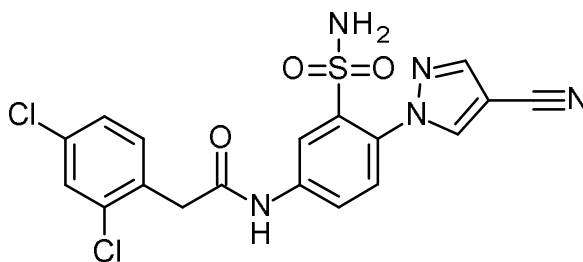


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (24,7 mg, 0,0618 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 400 [M+H]⁺

Ejemplo 186

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

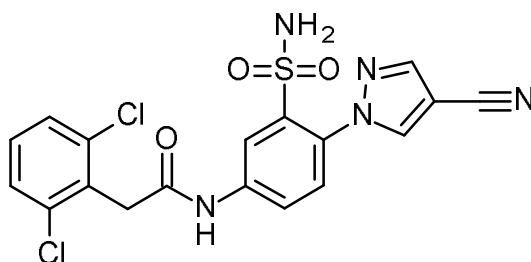


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0575 mmol, 29 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺

Ejemplo 187

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida

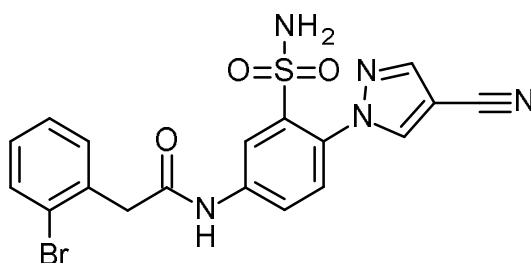


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (27,8 mg, 0,0617 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 188

2-(2-Bromofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

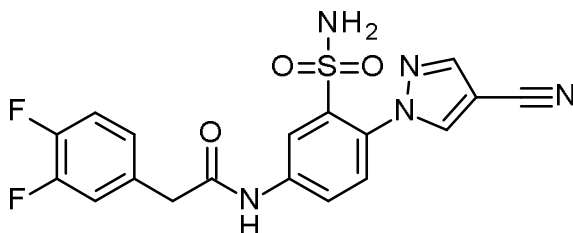


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (32,0 mg, 0,0695 mmol, 35 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo 189

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

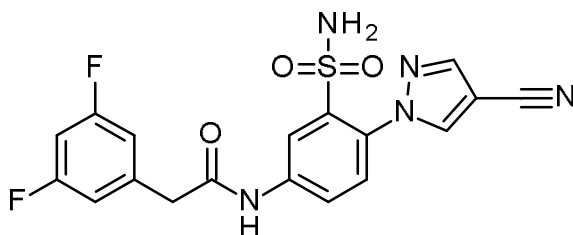


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (4,0 mg, 0,00958 mmol, 5 % de rendimiento, 86 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 190

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida

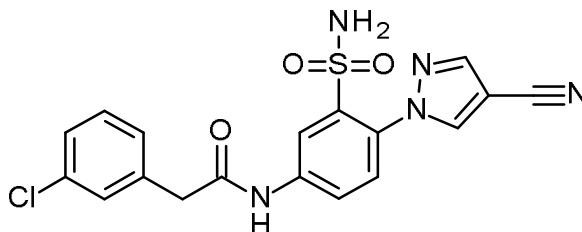


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,2 mg, 0,0149 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 418 [M+H]⁺

Ejemplo 191

2-(3-Clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

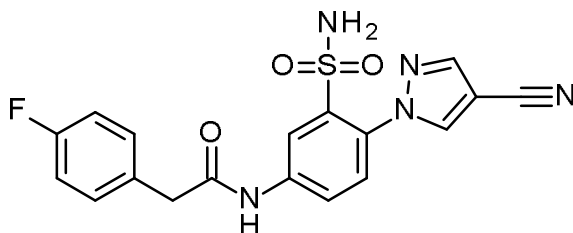


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,6 mg, 0,0688 mmol, 34 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 416 [M+H]⁺

Ejemplo 192

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

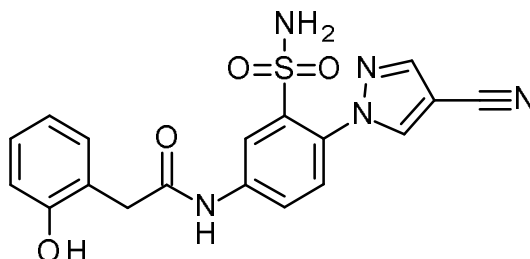


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (8,7 mg, 0,0218 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0:99 min; EM (IENpos): m/z = 400 [M+H]⁺

Ejemplo 193

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida

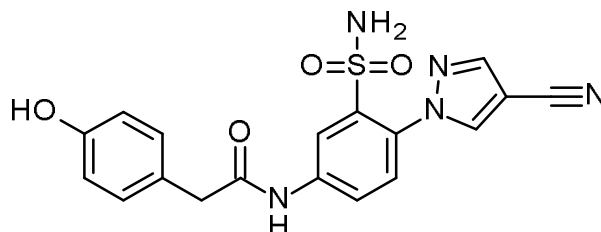


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,5 mg, 0,0466 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0:88 min; EM (IENpos): m/z = 398 [M+H]⁺

5 Ejemplo 194

***N*-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida**

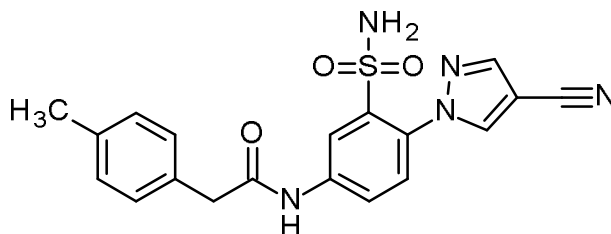


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,4 mg, 0,0362 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0:79 min; EM (IENpos): m/z = 398 [M+H]⁺

Ejemplo 195

***N*-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**

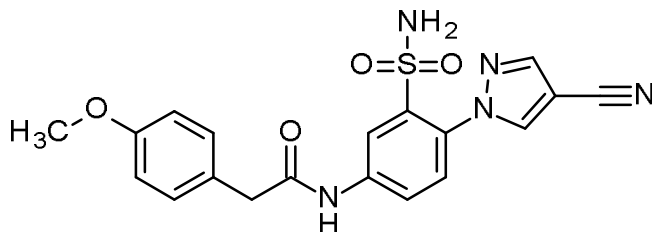


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (27,2 mg, 0,0688 mmol, 34 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 396 [M+H]⁺

Ejemplo 196

***N*-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida**

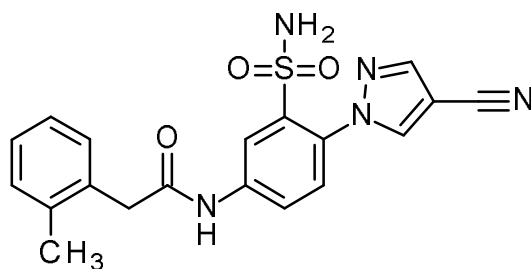


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0629 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 412 [M+H]⁺

Ejemplo 197

***N*-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

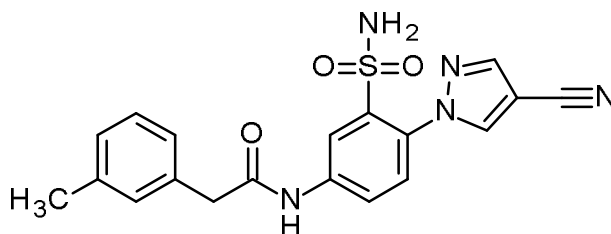


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0377 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 396 [M+H]⁺

Ejemplo 198

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

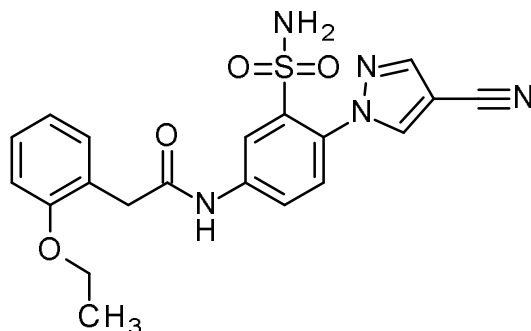


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (22,0 mg, 0,0556 mmol, 28 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 396 [M+H]⁺

Ejemplo 199

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida

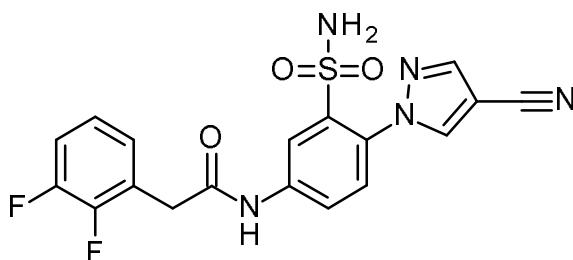


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (27,6 mg, 0,0649 mmol, 32 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

Ejemplo 200

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida

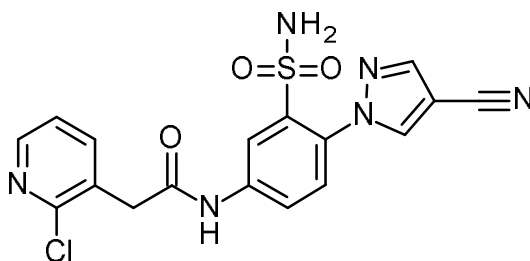


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,0 mg, 0,0671 mmol, 34 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 418 [M+H]⁺

Ejemplo 201

2-(2-Cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

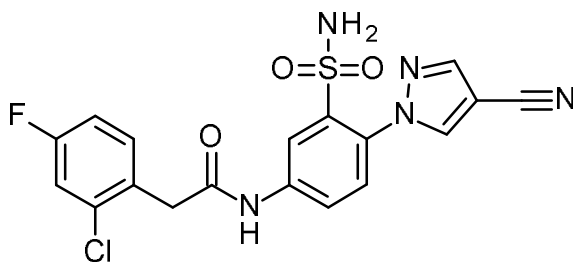


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0497 mmol, 25 % de rendimiento, 92 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,83 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

Ejemplo 202

2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

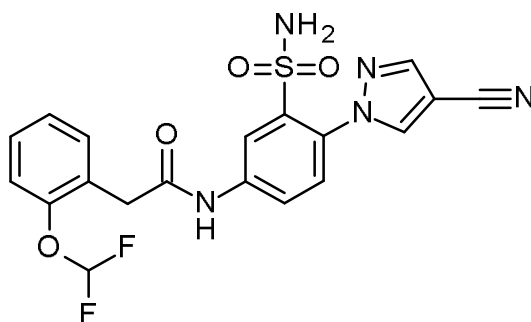


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (23,4 mg, 0,0539 mmol, 27 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 203

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

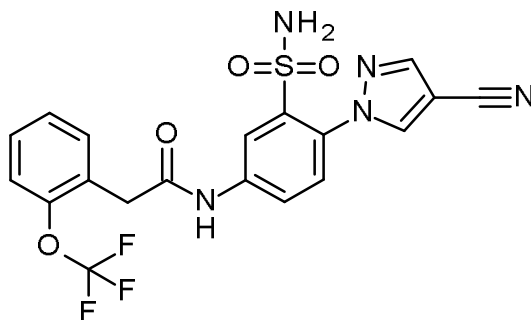


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,4 mg, 0,0635 mmol, 32 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

Ejemplo 204

***N*-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida**

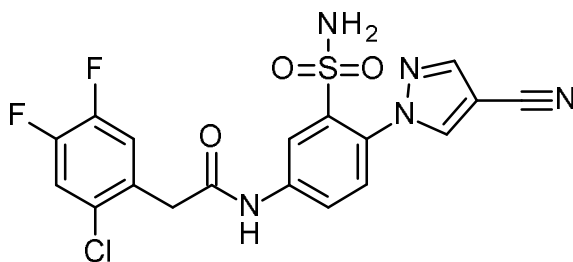


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,1 mg, 0,0539 mmol, 27 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺

Ejemplo 205

2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

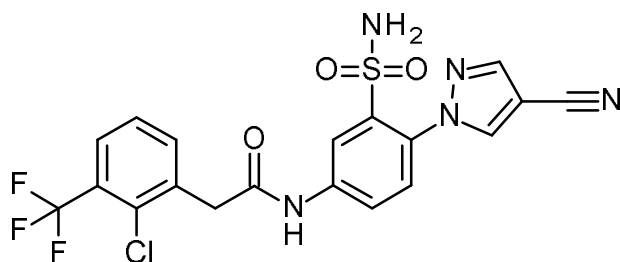


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (16,5 mg, 0,0365 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 206

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

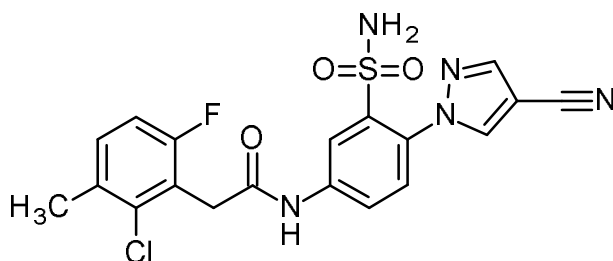


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,4 mg, 0,0298 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 207

2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

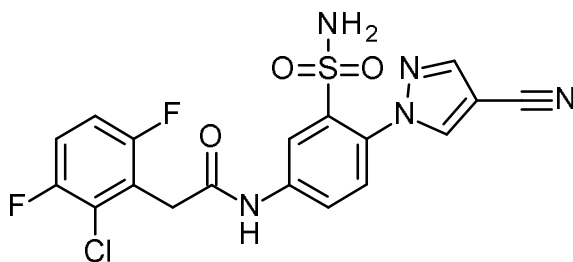


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (28,1 mg, 0,0627 mmol, 31 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

Ejemplo 208

2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

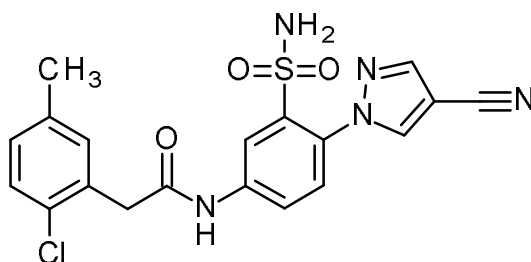


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (6,5 mg, 0,0144 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 209

2-(2-Cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

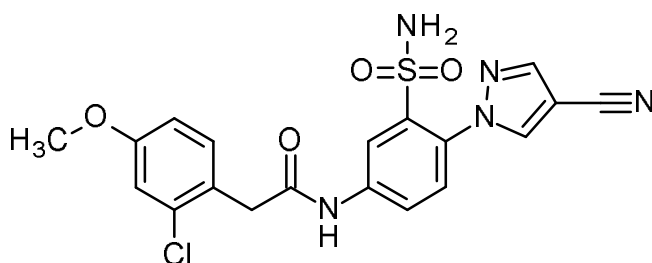


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (19,4 mg, 0,0451 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

Ejemplo 210

2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

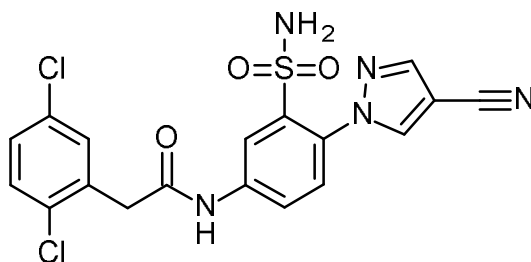


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0334 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo 211

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida

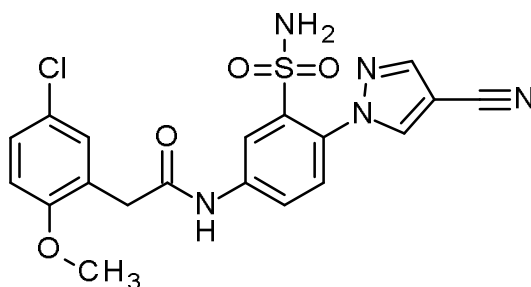


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0380 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 212

2-(5-Cloro-2-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

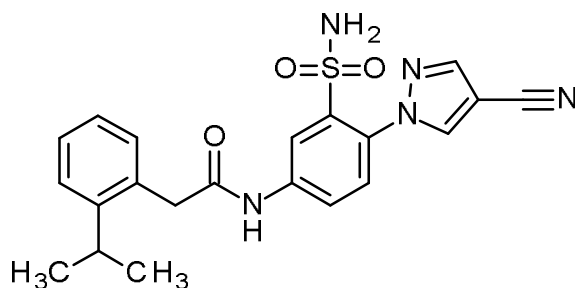


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (26,8 mg, 0,0601 mmol, 30 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 446 [M+H]⁺

Ejemplo 213

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(propan-2-il)fenil]acetamida

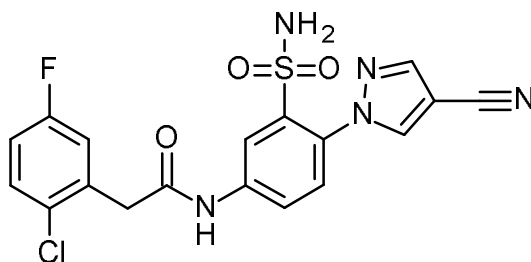


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (33,3 mg, 0,0786 mmol, 39 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 424 [M+H]⁺

Ejemplo 214

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

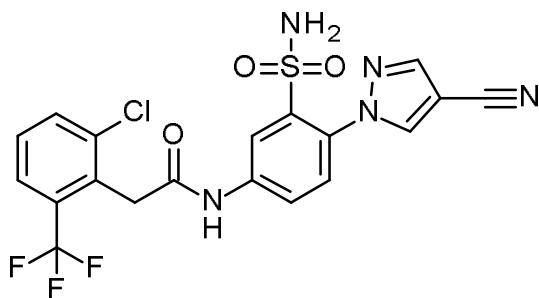


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (23,0 mg, 0,0530 mmol, 27 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min, EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 215

2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

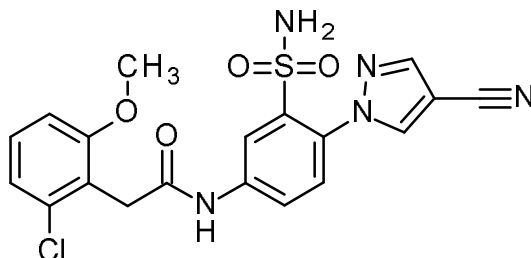


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (25,0 mg, 0,0517 mmol, 26 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 216

2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

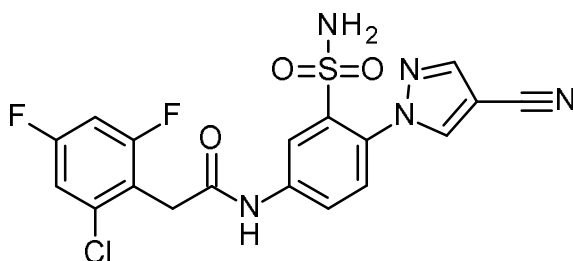


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (7,8 mg, 0,0175 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 446 [M+H]⁺

Ejemplo 217

2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

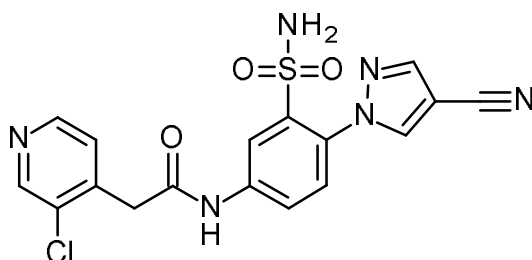


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (18,0 mg, 0,0398 mmol, 20 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 218

2-(3-Cloropiridin-4-il)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

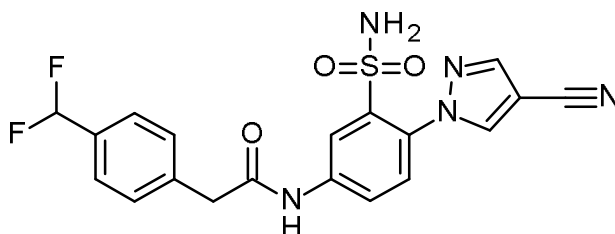


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (31,2 mg, 0,0748 mmol, 37 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,81 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

Ejemplo 219

N-[4-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

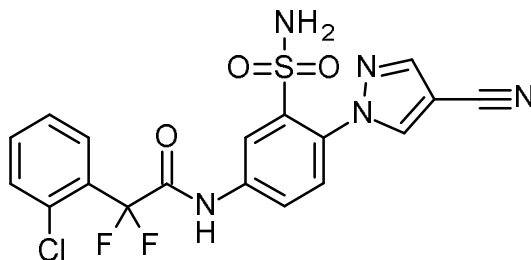


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (21,8 mg, 0,0505 mmol, 25 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

Ejemplo 220

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida

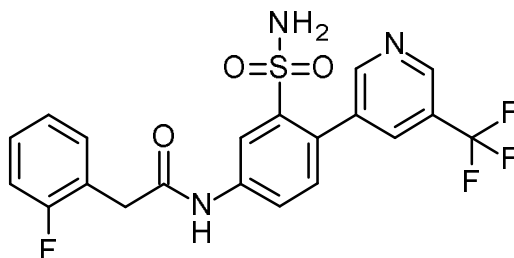


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (10,9 mg, 0,0241 mmol, 12 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 221

2-(2-Fluorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]acetamida



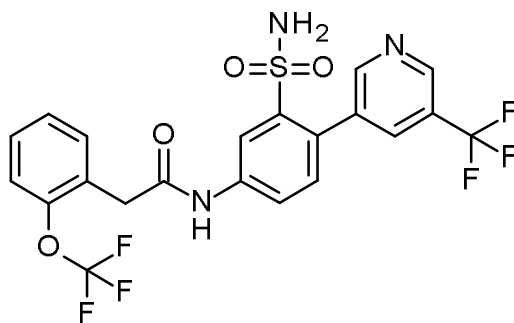
De acuerdo con el procedimiento general GP6, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,126 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (29,2 mg, 0,189 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0309 mmol, 25 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 454 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,52 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 222

N-[3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



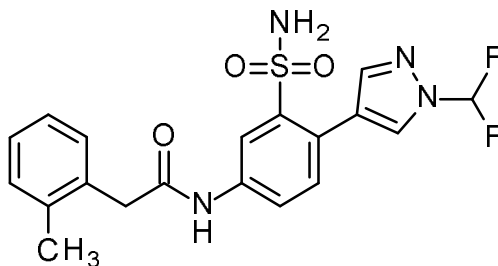
De acuerdo con el procedimiento general GP6, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,126 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (41,7 mg, 0,189 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0270 mmol, 21 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 520 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,34 - 7,49 (m, 6H), 7,51 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 223

N-[4-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida



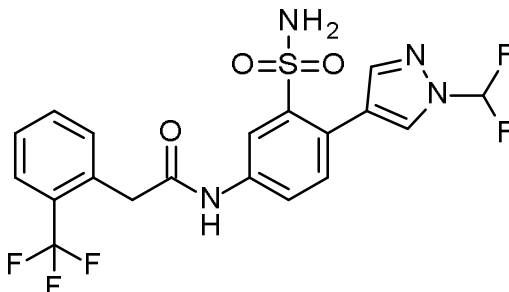
De acuerdo con el procedimiento general GP6, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (30,8 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (13 mg, 0,0309 mmol, 23 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 421 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,72 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 224

N-{4-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida



5

De acuerdo con el procedimiento general GP6, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)fenil]acético (42,0 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0295 mmol, 22 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 97 % de pureza).

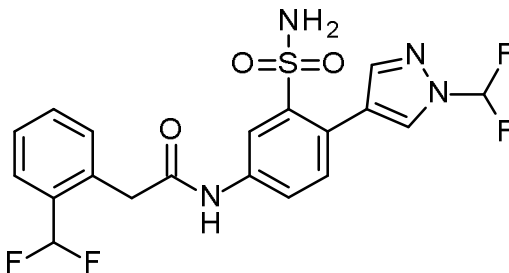
10

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 475 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 225

2-[2-(Difluorometil)fenil]-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



20

De acuerdo con el procedimiento general GP6, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido 2-(difluorometil)fenil]acético (38,2 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0307 mmol, 22 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 99 % de pureza).

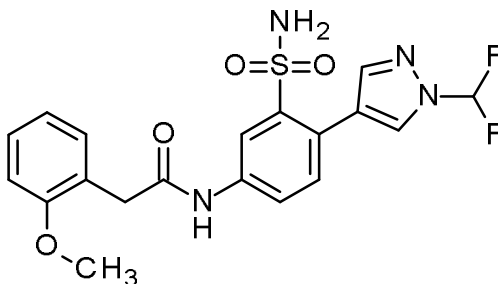
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,30 - 7,56 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

25

Ejemplo 226

N-{4-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-metoxifenil)acetamida



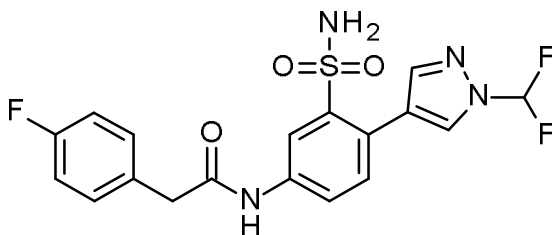
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (34,1 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (15 mg, 0,0344 mmol, 25 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 437 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,91 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 227

N-{4-[1-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(4-fluorofenil)acetamida



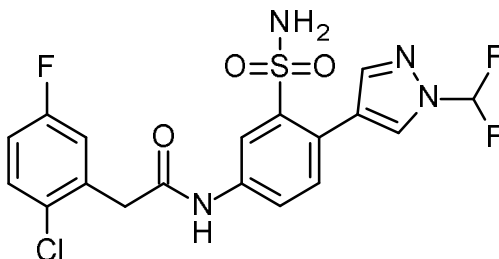
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (31,6 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0330 mmol, 24 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,89 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,68 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 228

2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



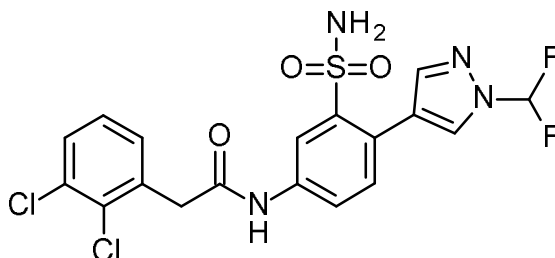
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (38,7 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (13 mg, 0,0283 mmol, 21 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,20 (td, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 229

2-(2,3-Diclorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



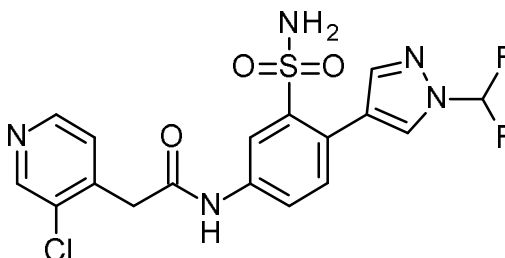
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2,3-diclorofenil)acético (42,1 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (14 mg, 0,0295 mmol, 22 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 475 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 230

2-(3-Cloropiridin-4-il)-*N*-[4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



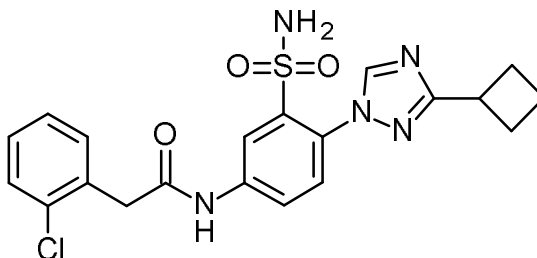
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (35,2 mg, 0,205 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (11 mg, 0,0249 mmol, 18 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,72 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,96 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 231

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclobutil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 3-ciclobutil-1*H*-1,2,4-triazol (167 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (8,8 mg, 0,0197 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

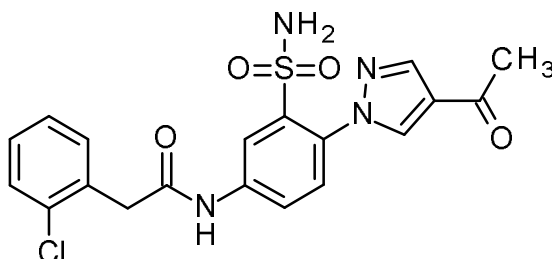
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 446 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,85 - 1,97 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 4H), 3,63 (quin, 1H),

3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 232

***N*-[4-(4-Acetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



5

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 1-(1*H*-pirazol-4-il)etanona (149 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (5,4 mg, 0,0125 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

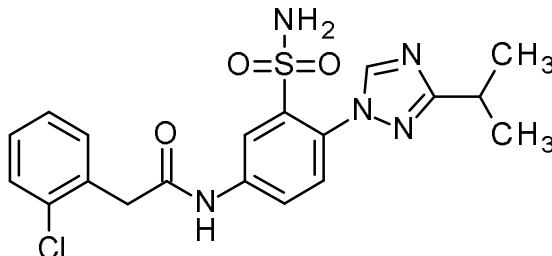
10

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

15

Ejemplo 233

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 3-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol (51 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (16 mg, 0,0369 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 96 % de pureza).

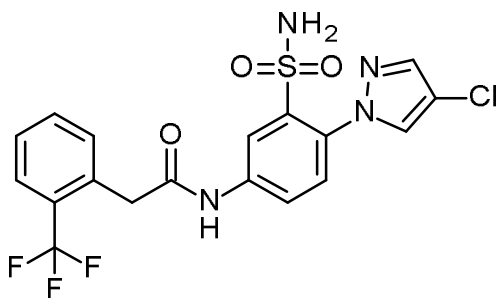
20

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,28 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

25

Ejemplo 234

***N*-[4-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida**



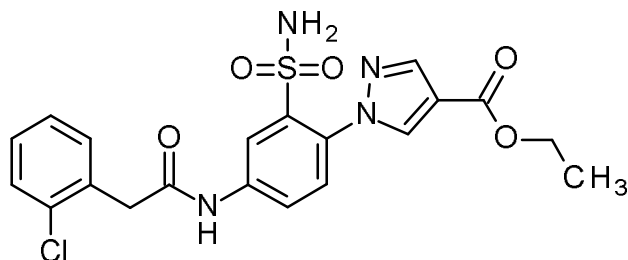
De acuerdo con los procedimientos generales GP3.3 y GP4.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (500 mg, 1,18 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (362 mg, 1,77 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (70 mg, 0,153 mmol, 13 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,99 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 2H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 235

1-(4-[[2-(clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



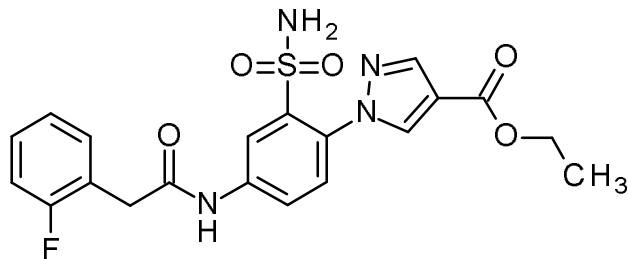
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 0,645 mmol), 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (544 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (661 mg, 3,88 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (22 mg, 0,0475 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 463 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 236

1-(4-[[2-(fluorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



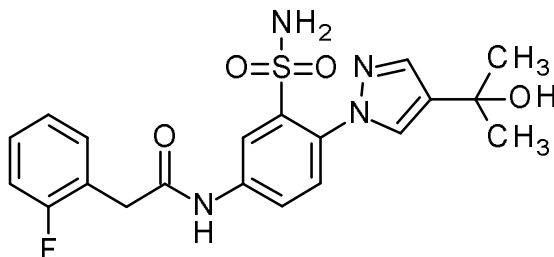
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 0,645 mmol), 1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (544 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (596 mg, 3,88 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (28 mg, 0,0627 mmol, 10 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 447 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 237

5 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Una solución de bromuro de metilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano 1,4 M (4,8 ml, 6,72 mmol) se añadió lentamente en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de 1-(4-[[2-(2-fluorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (250mg, 0,600 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La agitación a 0 °C se continuó durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

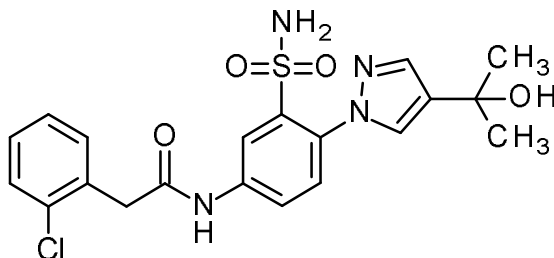
La purificación mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) dio el compuesto del título (25 mg, 0,0578 mmol, 10 %, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 238

20 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Una solución de bromuro de metilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano 1,4 M (2,8 ml, 3,89 mmol) se añadió lentamente en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de 1-(4-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,324 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La agitación a 0 °C se continuó durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

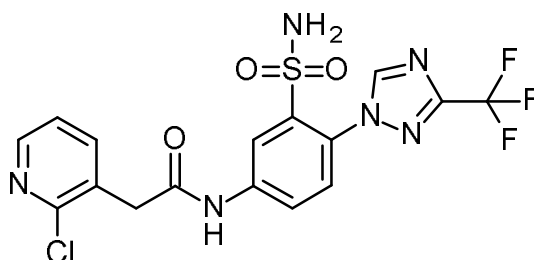
La purificación mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) dio el compuesto del título (30 mg, 0,0668 mmol, 21 %, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 239

35 2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



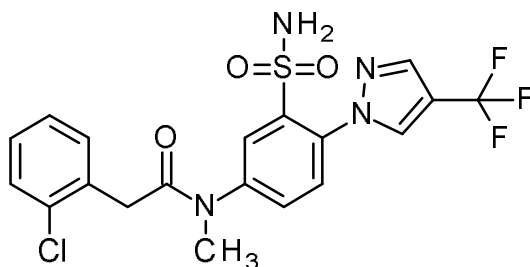
De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, se convirtió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) en el compuesto del título (4,0 mg, 0,00868 mmol, 4 % de rendimiento, 98 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,63 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,04 - 9,06 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 240

2-(2-Clorofenil)-*N*-metil-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



10

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(dimetilamino)metilén]sulfamoil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (200 mg, 0,39 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) y se trató en porciones con hidruro de sodio (14,4 mg, 0,39 mmol, 65 % de pureza). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió solución de yodometano en metil-*tert*-butiléter 2 M y se continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución de cloruro de amonio y salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(dimetilamino)metilén]sulfamoil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-*N*-metilacetamida que se disolvió nuevamente en metanol (1 ml). Se añadió amoníaco acuoso (1 ml, 33 %) y se continuó la agitación durante la noche. Se añadió un segundo lote de amoníaco acuoso (1 ml, 33 %) y se continuó la agitación durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (28 mg, 0,0592 mmol, 15 % de rendimiento, 99 % de pureza).

15

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: NMe superpuesto con señal de agua, 3,55 - 3,90 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

25

Ejemplo 241 y Ejemplo 242

Se disolvieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (81,7 mg, 0,079 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (42,9 mg, 0,089 mmol) en tolueno (1,2 ml), se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con argón y después se calentó a reflujo (dando un color marrón). En un recipiente separado se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilén]-5-nitrobencensulfonamida (600 mg, 1,79 mmol) y 4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol (294 mg, 2,15 mmol) en tolueno (1,2 ml), se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con argón y se añadió después a la solución caliente de catalizador. Se añadió fosfato de potasio (758 mg, 3,58 mmol) y se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio. La concentración al vacío dio una mezcla en bruto de dos regioisómeros que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

35

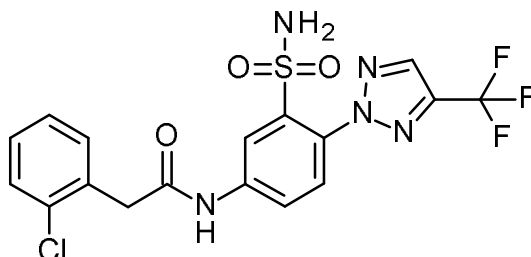
El intermedio del paso previo se disolvió nuevamente en metanol (9 ml), se añadió paladio sobre carbón (90 mg, 10 % de carga) y se agitó durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración y después se concentró al vacío. El intermedio en bruto se disolvió nuevamente en DMF (10 ml). Se añadieron ácido (2-clorofenil)acético (383 mg, 2,25 mmol), HATU (855 mg, 2,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (775 mg, 5,99 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, después se filtró y se concentró al vacío. El intermedio del paso previo se disolvió nuevamente en metanol (5 ml) y se añadió amoníaco acuoso (2,5 ml, 33 %),

40

después se agitó durante la noche. Se añadió un segundo lote de amoníaco acuoso (2 ml, 33 %) y se agitó nuevamente durante la noche. Se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar los dos regioisómeros 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida (17 mg, 0,0370 mmol, 2 % de rendimiento, 85 % de pureza) y 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida (11 mg, 0,0239 mmol, 1 % de rendimiento, 90 % de pureza), que se separaron bajo esas condiciones de HPLC.

Ejemplo 241

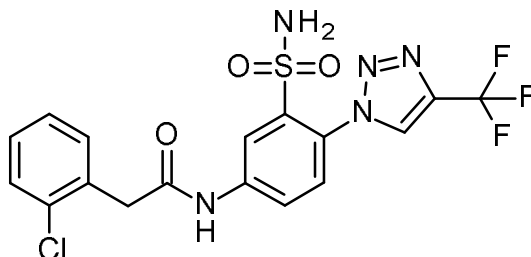
2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 460 $[M+H]^+$
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 242

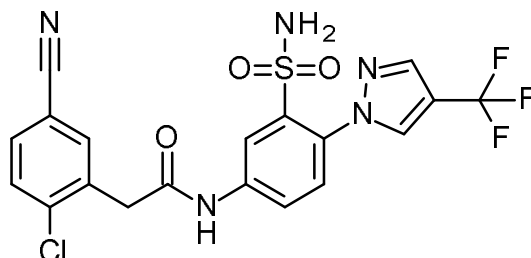
2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida



CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 460 $[M+H]^+$
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ejemplo 243

2-(2-Cloro-5-cianofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (50 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (0,25 ml) y se trató en porciones con *N*-yodosuccinimida (111 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, después a 65 °C durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio 10 %, después se neutralizó (hasta pH8) con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se realizó otro paso de lavado con agua. Después la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Se disolvió nuevamente en DMSO (0,5 ml) en un tubo para presión, se añadieron cianuro de cobre(I) (14,6 mg,

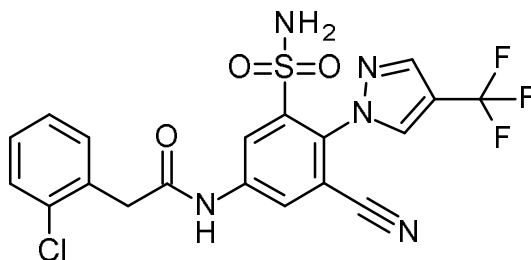
0,16 mmol) y *N,N*-dimetiletilenediamina (14,4 mg, 0,16 mmol) y el tubo para presión sellado se calentó a 140 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Chiralpak IA 5 µ 250x30 mm, etanol/hexano + 0,1 Vol-% de dietilamina) y una tercera vez mediante HPLC preparativa (Chiralpak IE 5 µ 250x30 mm, etanol/hexano + 0,1 Vol-% de dietilamina) para dar el compuesto del título (5 mg, 0,0103 mmol, 9 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, cloroformo-d) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,61 - 7,64 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 - 7,98 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 244

2-(2-Clorofenil)-*N*-{3-ciano-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se añadieron 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (51,4 mg, 0,10 mmol), *N*-ciano-4-metil-*N*-fenilbencensulfonamida, (54,5 mg, 0,20 mmol), hexafluoroantimoniato de tris(acetonitril)pentametilciclopentadienilrodio(III) (8,3 mg, 0,01 mmol) y carbonato de plata (11,0 mg, 0,04 mmol) en un tubo para presión, se purgó con argón, después se añadió dioxano (0,5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-ciano-5-

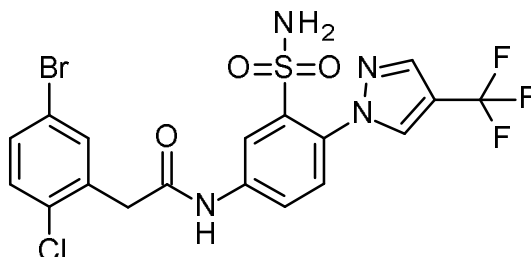
[[dimetilamino]metilen]sulfamoil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida. Este intermedio se redisolvió en metanol (2 ml) y se añadió amoníaco acuoso (1 ml, 25 %), después se agitó a 50 °C durante la noche, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (6,3 mg, 0,0130 mmol, 13 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,81 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, cloroformo-d) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 245

2-(5-Bromo-2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (100 mg, 0,22 mmol) en ácido trifluoroacético, se añadió *N*-bromosuccinimida (48,4 mg, 0,27 mmol) y se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadió otra porción de *N*-bromosuccinimida (19,4 mg, 0,11 mmol) y se agitó nuevamente a 60 °C durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Chiralpak ID 5 µ 250x30 mm, etanol/hexano + 0,1 % de ácido trifluoroacético) y otro paso de lavado con HCl 1 M dio 2-(5-bromo-2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (8,3 mg, 0,0154 mmol, 7 % de rendimiento, 98 % de pureza).

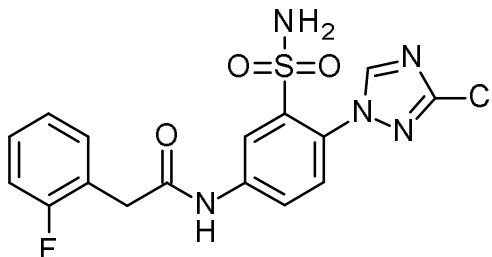
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 537/539 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95

(dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 246

N-[4-(3-Cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



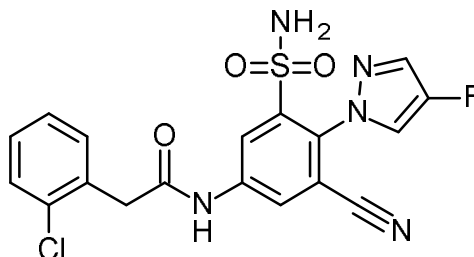
5 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.5, GP3.3 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (161 mg, 1,03 mmol), 3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol (201 mg, 1,56 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (273 mg, 1,77 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y una tercera vez mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (13 mg, 0,0317 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,66 min; EM (IENpos): m/z = 410 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 247

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-ciano-4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilfenil]acetamida



20 Se añadieron 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida (51,4 mg, 0,11 mmol), *N*-ciano-4-metil-*N*-fenilbencensulfonamida, (58,7 mg, 0,22 mmol), hexafluoroantimoniato de tris(acetonitril)pentametilciclopentadienilrodio(III) (8,3 mg, 0,01 mmol) y carbonato de plata (11,9 mg, 0,04 mmol) en un tubo para presión, se purgó con argón, después se añadió dioxano (0,5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-ciano-5-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-4-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida.

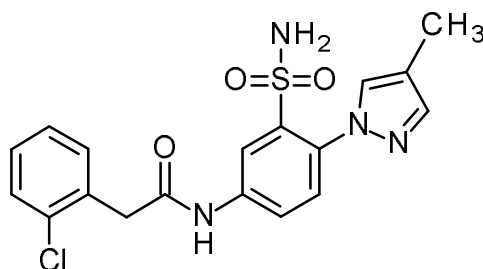
25 Este intermedio se redisolvió en metanol (2 ml) y se añadió amoníaco acuoso (2 ml), después se agitó a 50 °C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) dio el compuesto del título (4,9 mg, 0,0113 mmol, 10 % de rendimiento, 95 % de pureza).

30 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, metanol-d₄) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 248

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



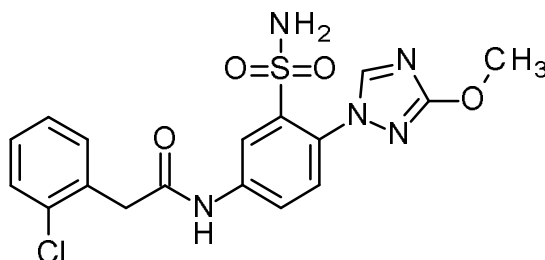
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (170 mg, 306 μ mol) en diclorometano (8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (142 μ l, 1,84 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (71 μ l, 0,92 mmol) y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (26 mg, 21 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 2,10 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 249

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



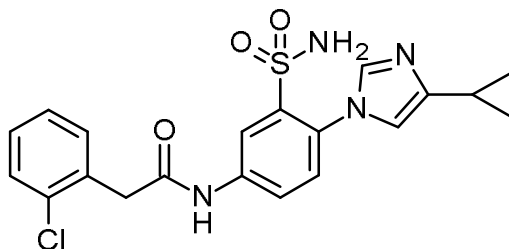
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida (17 mg, 18 μ mol, 60 % de pureza) en diclorometano (0,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (13,7 μ l, 178 μ mol), después se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (13,7 μ l, 178 μ mol) y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (4,3 mg, 47 % de rendimiento, 82 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,73 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 3,26 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 250

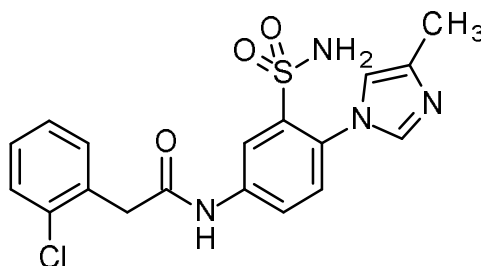
2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (35,0 mg, 60,2 μ mol) en diclorometano (1,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (231 μ l, 3,0 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (13,7 μ l, 178 μ mol) y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (13,4 mg, 51 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento D): Tr = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺

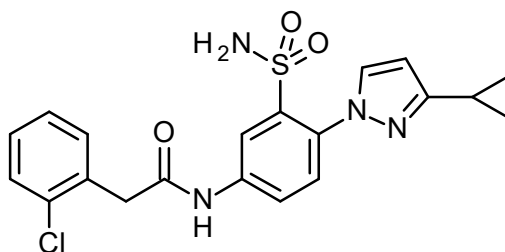
RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 251**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]acetamida (69,5 mg, 125 μ mol) en diclorometano (4,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (480 μ l, 6,3 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 22 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 405 [M+H]⁺

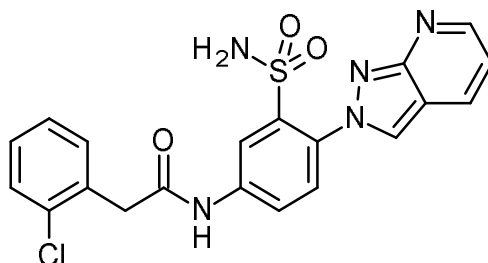
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,14 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 252**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida (306 mg, 527 μ mol) en diclorometano (6,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (410 μ l, 5,3 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (12 mg, 5 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 253**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

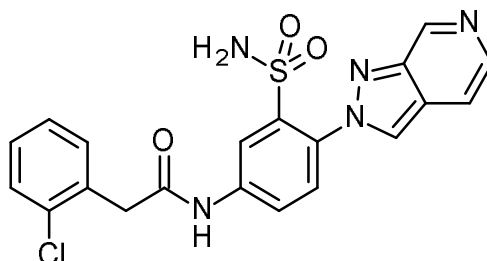
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil]acetamida (751 mg, 863 μ mol, 68 % de pureza) en diclorometano (11 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (2,66 ml, 34,5 mmol) y la agitación se continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (41 mg, 11 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 254

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



5

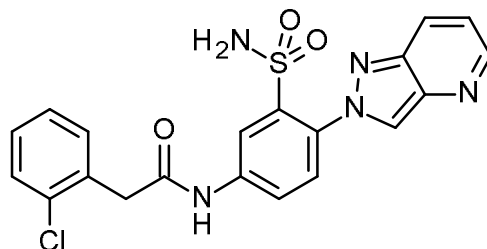
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida (1,09 g, 1,84 mmol) en diclorometano (24 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,4 ml, 18 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (210 mg, 26 % de rendimiento, 99 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,78 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 255

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



15

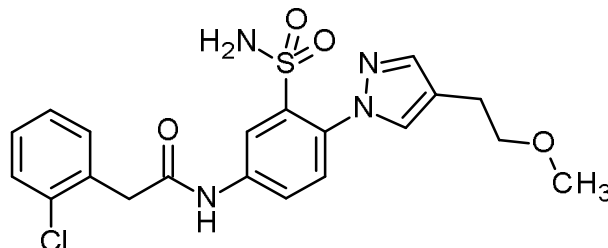
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida (405 mg, 171 μmol, 25 % de pureza) en diclorometano (2,2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (790 μl, 10 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (20 mg, 25 % de rendimiento, 95 % de pureza).

20 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 256

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



25

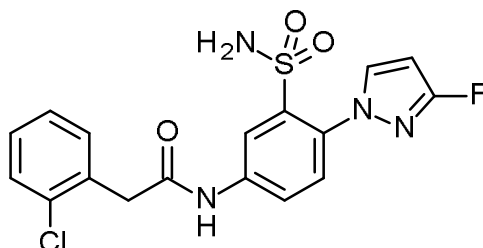
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida (551 mg, 570 μmol, 62 % de pureza) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (203 mg, 74 % de rendimiento, 94 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 257

5 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



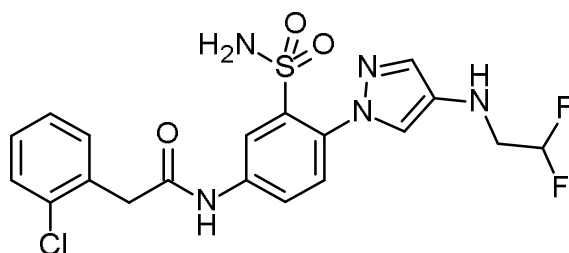
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida (840 mg, 601 μmol, 40 % de pureza) en diclorometano (7,7 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,3 ml, 30 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (36 mg, 14 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 409 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 258

15 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



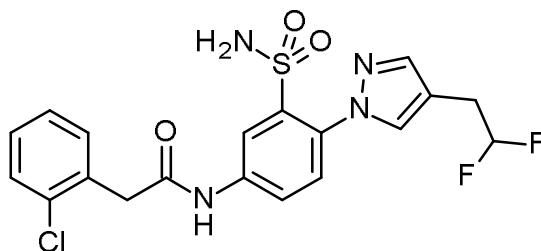
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-[4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida (190 mg, 184 μmol, 60 % de pureza) en diclorometano (2,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (710 μl, 9,2 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (13 mg, 14 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,34 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 259

25 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida (336 mg, 222 μmol, 40 % de pureza) en diclorometano (4,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (860 μl, 11 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante

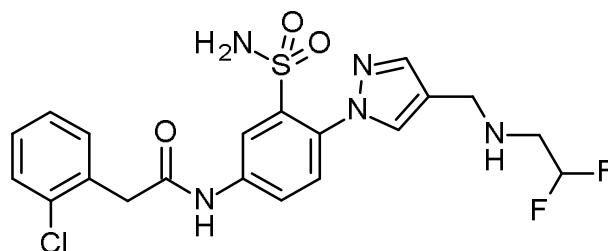
HPLC para dar el compuesto del título (66 mg, 62 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 455 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,12 (td, 2H), 6,22 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

5 Ejemplo 260

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



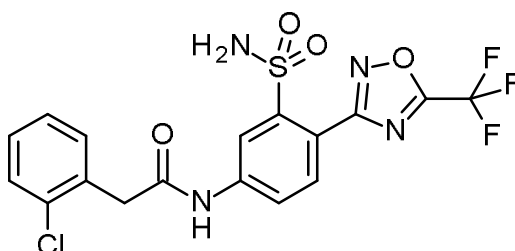
Se disolvió {[1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1H-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo (75,0 mg, 102 μmol) en diclorometano (3,0 μl) y se trató con ácido trifluoroacético (390 μl, 5,1 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (9 mg, 16 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,79 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,87 (td, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,01 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

15 Ejemplo 261

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida



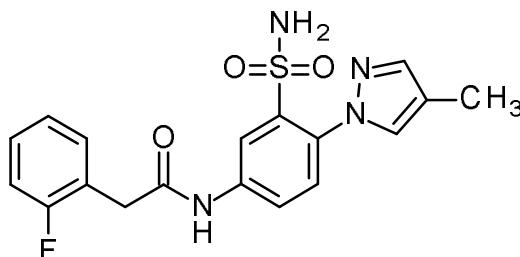
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]acetamida (112 mg, 156 μmol, 85 % de pureza) en diclorometano (3,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (600 μl, 7,8 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (8 mg, 10 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

25 Ejemplo 262

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (599 mg, 65 % de pureza, 1,003 mmol) en diclorometano (29 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (514 μl, 6,67 mmol),

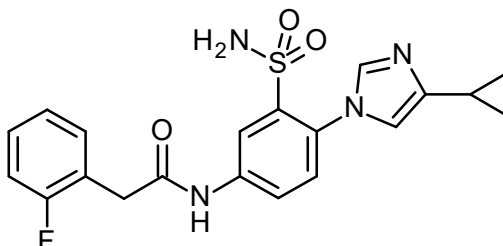
después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido trifluoroacético (257 µl, 334 µmol) y la agitación se continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (85 mg, 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento D): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 389 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 263

***N*-[4-(4-Ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



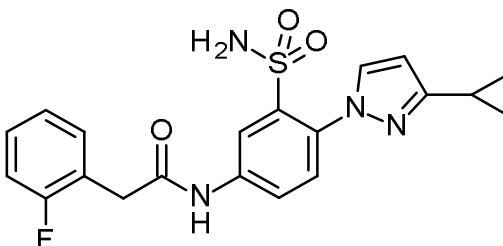
10 Se disolvió *N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (50,0 mg, 44,3 µmol, 50 % de pureza) en diclorometano (280 µl) y se trató con ácido trifluoroacético (170 µl, 2,2 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (2,3 mg, 11 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 415 [M+H]⁺

15 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 264

***N*-[4-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



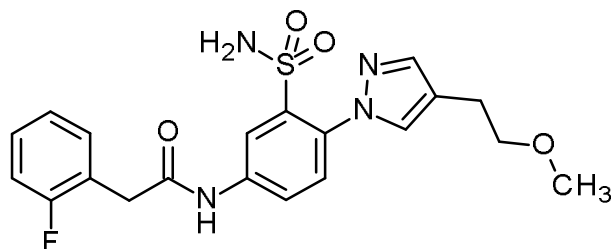
20 Se disolvió *N*-{4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (507 mg, 494 µmol, 55 % de pureza) en diclorometano (3,2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (230 µl, 3,0 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido trifluoroacético (799 µl, 10,4 mmol) y la agitación se continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (115 mg, 53 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 415 [M+H]⁺

25 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 265

2-(2-Fluorofenil)-*N*-[4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



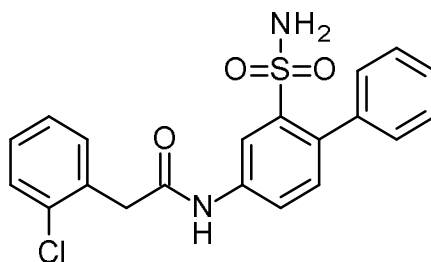
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (500 mg, 566 μ mol, 66 % de pureza) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (197 mg, 72 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 266

2-(2-Clorofenil)-*N*-(2-sulfoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (300 mg, 776 μ mol) y ácido fenilborónico (113 mg, 931 μ mol) en DMF (10 ml), después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (127 mg, 155 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas. Después, se añadió acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida 260 mg (99 % de pureza, 78 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,33 min; EM (IENneg): m/z = 427 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,28 - 6,37 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (260 mg, 607 μ mol) en THF (15 ml) y se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 6,46 mg, 60,7 μ mol). El recipiente se evacuó y se purgó con hidrógeno (0,1 MPa) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

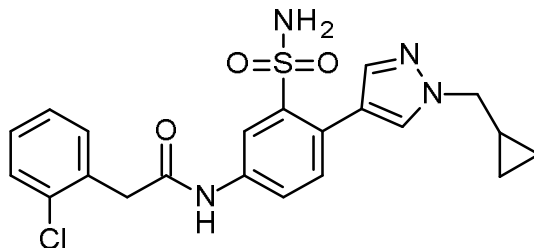
Se disolvió 4-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (90,0 mg, 226 μ mol) en DMF (4,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (46,2 mg, 271 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (190 μ l, 1,1 mmol) y HATU (129 mg, 339 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfoil]bifenil-4-il}acetamida (490 mg, 889 μ mol) en diclorometano (2 ml) y se trató con ácido triflico (2,0 ml, 26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se evaporó y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de NaOH/NaCl (30 g / 5 g en 90 g agua). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (43 mg, 97 % de pureza, 12 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 401 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,89 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 267

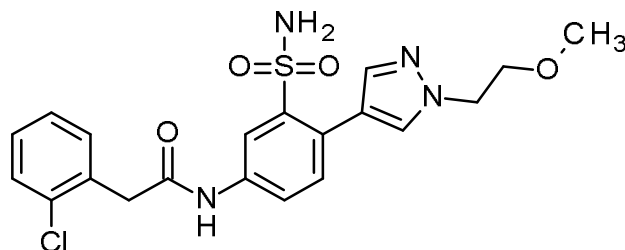
2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol), 1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (216 mg, 872 μ mol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol), fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 μ mol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 μ mol) en *n*-propanol (3,6 ml). Después se añadieron fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 80 °C. El material en bruto se filtró sobre celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)acetamida (240 mg, 480 μ mol) en metanol (4,9 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (210 μ l, 7,2 mmol). La reacción se calentó a 80 °C hasta completarse la reacción y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se repartió entre diclorometano y agua, las fases orgánicas se combinaron y se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto final (9,20 mg, 95 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 2 pasos)

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 445 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,50 - 0,59 (m, 2H), 1,21 - 1,34 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 10,57 (s, 1H).

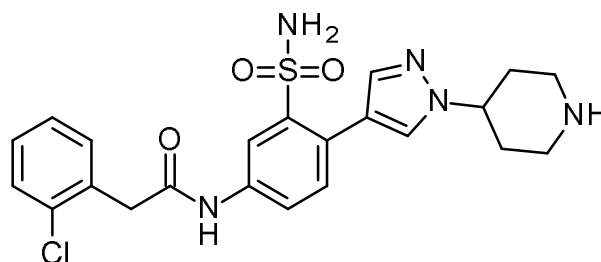
Ejemplo 268**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (190 mg, 641 μ mol) en DMF (4,5 ml) y se añadió HATU (390 mg, 1,03 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (560 μ l, 3,2 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (131 mg, 769 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. Después se añadieron agua y diclorometano, las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (70,0 mg, 95 % de pureza, 23 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 449 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 269**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**



Se disolvió 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pirazol-1-yl]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 451 μ mol) en DMF (3,2 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (92,3 mg, 541 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (390 μ l, 2,3 mmol) y HATU (274 mg, 721 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

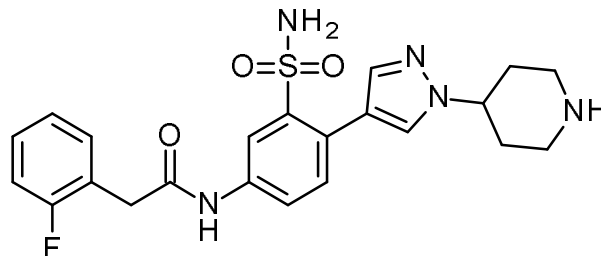
Se disolvió 4-[4-(4-[[[(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoylphenyl]-1H-pirazol-1-yl]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg, 453 μ mol) en diclorometano (2,7 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente dos veces con tolueno. El compuesto del título puro se obtuvo después de la purificación por HPLC (primero: Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %); después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (2,6 mg, 96 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,87 min; EM (IENneg): m/z = 472 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,87 - 2,03 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 270

2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoylphenil} acetamida



Se disolvió 4-[4-(4-amino-2-sulfamoylphenyl)-1H-pirazol-1-yl]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (190 mg, 451 μ mol) en DMF (3,7 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (83,4 mg, 541 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (390 μ l, 2,3 mmol) y HATU (274 mg, 721 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

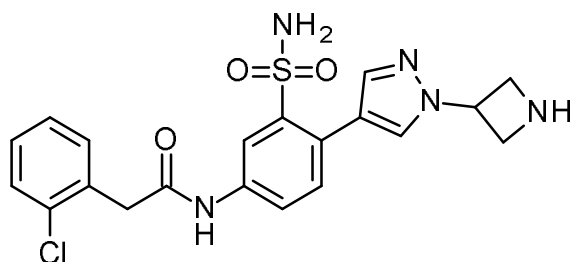
Se disolvió 4-[4-(4-[[[(2-fluorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoylphenyl]-1H-pirazol-1-yl]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 448 μ mol) en diclorometano (2,6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno dos veces. El compuesto del título puro se obtuvo después de someterse a HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (13,6 mg, 90 % de pureza, 12 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,81 min; EM (IENneg): m/z = 456 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,74 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 4H), 7,26 - 7,48 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H), 10,51 - 10,61 (m, 1H).

Ejemplo 271

N-{4-[1-(Azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoylphenil}-2-(2-clorofenil)acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (170 mg, 583 μ mol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (305 mg, 874 μ mol) en *n*-propanol (7,8 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 μ mol),

trifenilfosfina (7,64 mg, 29,1 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (730 μ l, 2,0 M, 1,5 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 3-[4-(4-nitro-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 590 μ mol) en THF (59 ml)/metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 64,1 mg, 602 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 3-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 585 μ mol) en DMF (4,1 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (120 mg, 701 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (510 μ l, 2,9 mmol) y HATU (356 mg, 935 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió 3-[4-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 275 μ mol) en diclorometano (1,6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. Se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno y el

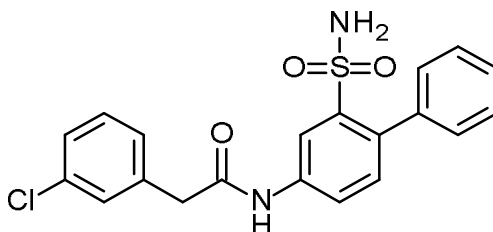
producto puro se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (4,90 mg, 90 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,05 min; EM (IENneg): m/z = 444 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,87 (s, 2H), 3,94 - 4,04 (m, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 5,23 - 5,35 (m, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 272

2-(3-Clorofenil)-*N*-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvió 4-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (75,0 mg, 188 μ mol) en DMF (1,5 ml) y se añadió ácido (3-clorofenil)acético (38,5 mg, 226 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (160 μ l, 940 μ mol) y HATU (107 mg, 282 μ mol). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(3-clorofenil)-*N*-(2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il)acetamida (340 mg, 617 μ mol) en diclorometano (1,9 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio/ cloruro de sodio (30 g / 5 g en 90 g agua). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC

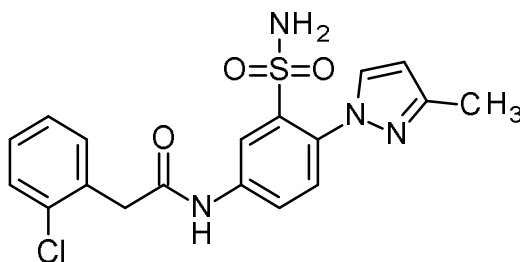
(Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (41,7 mg, 98 % de pureza, 17 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENneg): m/z = 399 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,73 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 8H), 7,43 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 273

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-metil-1*H*-pirazol (159 mg, 1,94 mmol) y carbonato de potasio (536 mg, 3,88 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la reacción se agitó a 100 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,16 mmol) en acetato de etilo/etanol (1/1, 40 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 123 mg, 116 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)bencensulfonamida (410 mg, 1,02 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (209 mg, 1,22 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (890 μ l, 5,1 mmol) y HATU (799 mg, 2,04 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para dar 80 mg (14 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

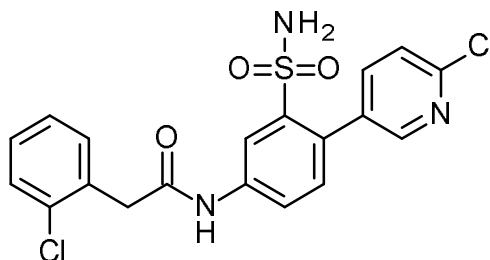
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (80,0 mg, 144 μ mol) en diclorometano (2,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título puro se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (9,00 mg, 95 % de pureza, 15 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENneg): m/z = 403 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,27 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,86 - 8,08 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 274

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (632 mg, 1,88 mmol) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (450 mg, 1,88 mmol) en *n*-propanol (35 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,1 mg, 93,9 μ mol) y trifenilfosfina (24,6 mg, 93,9 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (5,6 ml, 1,0 M, 5,6 mmol). La reacción

se calentó a 100 °C durante 3 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (660 mg, 1,79 mmol) en THF (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 698 mg, 179 µmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió platino sobre carbón (698 mg, 179 µmol) nuevamente y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (630 mg, 1,86 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (381 mg, 2,23 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,3 mmol) y HATU (1,41 g, 3,72 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de etanol en diclorometano 2 %) para dar 100 mg (11 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 489 [M-H]⁻

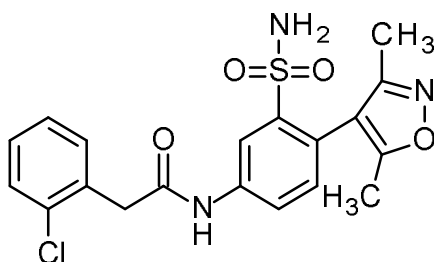
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]-sulfamoil]fenil]acetamida (100 mg, 204 µmol) en metanol (30 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (30 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (4,90 mg, 95 % de pureza, 5 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,01 min; EM (IENneg): m/z = 434 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (ddd, 2H), 8,36 (dd, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 275

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-sulfamoil]fenil]acetamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (335 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La reacción se agitó a 120 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (450 mg, 1,51 mmol) en metanol (69 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 164 mg, 1,54 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

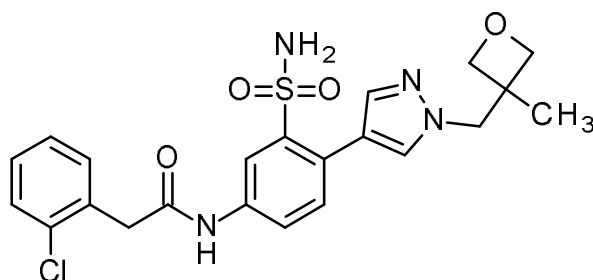
Se disolvió 5-amino-2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)bencensulfonamida (200 mg, 748 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (153 mg, 898 µmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (620 µl, 3,7 mmol) y HATU (455 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h, después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto puro se obtuvo después de la purificación por HPLC (Waters XBrigde C18 5 µ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (28,4 mg, 95 % de pureza, 9 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 0,99 min; EM (IENneg): m/z = 418 [M-H]⁻

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,94 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 276

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-{1-[(3-metioxetan-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoil]fenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (225 mg, 490 μ mol) y 1-[(3-metiloxtan-3-il)metil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (273 mg, 981 μ mol) en *n*-propanol (9,0 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 μ mol), trifenilfosfina (6,43 mg, 24,5 μ mol) y fluoruro de potasio (6,55 mg, 113 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (610 μ l, 2,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

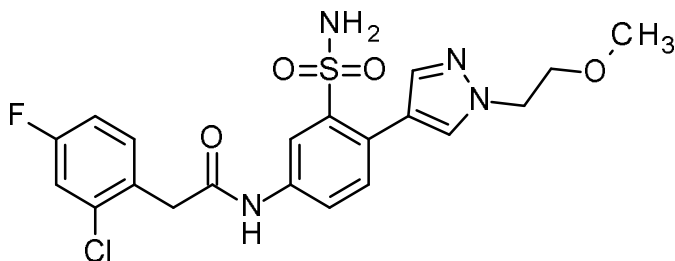
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-{1-[(3-metiloxtan-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil]acetamida (270 mg, 509 μ mol) en metanol (5,2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (300 μ l) a 50 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (20,8 mg, 95 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENneg): m/z = 473 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,17 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 277

2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil)acetamida



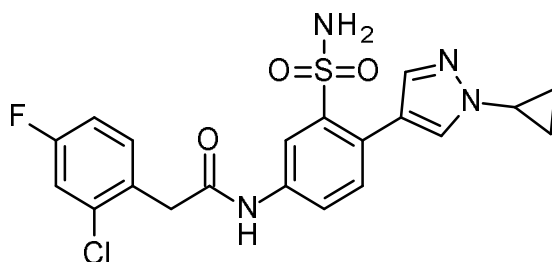
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida (250 mg, 524 μ mol) y 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (264 mg, 1,05 mmol) en *n*-propanol (9,6 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 μ mol) y trifenilfosfina (6,88 mg, 26,2 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (660 μ l, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h (0,5 MPa/25 W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (37,8 mg, 95 % de pureza, 15 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENneg): m/z = 465 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,25 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,23 (td, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 278

2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil)acetamida



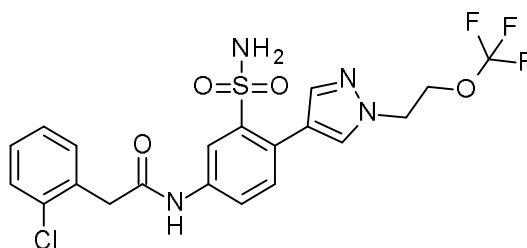
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoyl)fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida (250 mg, 524 μ mol) y 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (246 mg, 1,05 mmol) en *n*-propanol (9,6 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 μ mol) y trifenilfosfina (6,88 mg, 26,2 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (660 μ l, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,2 MPa / 25W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (38,2 mg, 95 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENneg): m/z = 447 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,11 (m, 2H), 3,74 (tt, 1H), 3,87 (s, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 279

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoyl-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il})fenil)acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoyl)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1*H*-pirazol (334 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (680 μ l, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

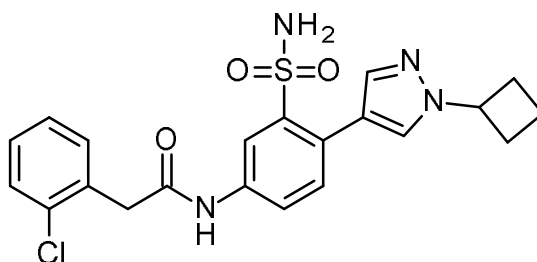
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoyl)-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il})fenil)acetamida (250 mg, 448 μ mol) en metanol (4,6 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (1,60 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,06 min; EM (IENneg): m/z = 501 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,88 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 280

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoyl)fenil)acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (225 mg, 490 μ mol) y ácido (1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)borónico (163 mg, 981 μ mol) en *n*-propanol (9,0 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 μ mol), trifenilfosfina (6,43 mg, 24,5 μ mol) y fluoruro de potasio (6,55 mg, 113 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (610 μ l, 2,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

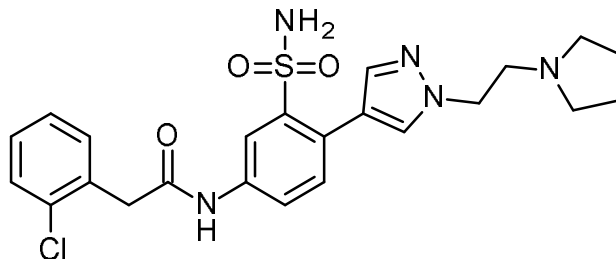
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (250 mg, 500 μ mol) en metanol (5,1 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (71,8 mg, 95 % de pureza, 31 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENeg): m/z = 443 [M-H]⁻.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,74 - 1,84 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,85 (quin, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 281

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (90,0 mg, 196 μ mol) y 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (114 mg, 392 μ mol) en *n*-propanol (3,6 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (6,90 mg, 9,81 μ mol), trifenilfosfina (2,57 mg, 9,81 μ mol) y fluoruro de potasio (2,62 mg, 45,1 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (250 μ l, 2,0 M, 490 μ mol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

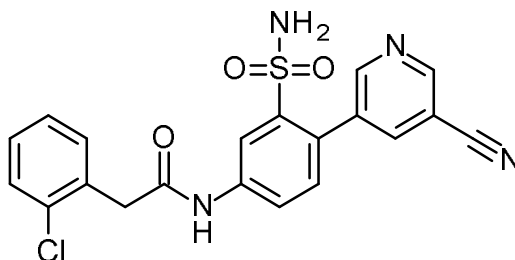
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}fenil]acetamida (110 mg, 203 μ mol) en metanol (2,1 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (80 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (4,00 mg, 95 % de pureza, 4 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,81 min; EM (IENeg): m/z = 486 [M-H]⁻.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,69 (s, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 282

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-carbonitrilo (125 mg, 545 μ mol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

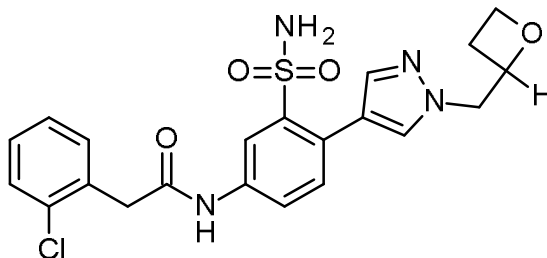
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (270 mg, 560 μ mol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (25 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante dos corridas de HPLC (primero Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el producto final (10,4 mg, 98 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENneg): m/z = 425 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 283

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-{1-[oxetan-2-ilmetil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoil]fenil]acetamida



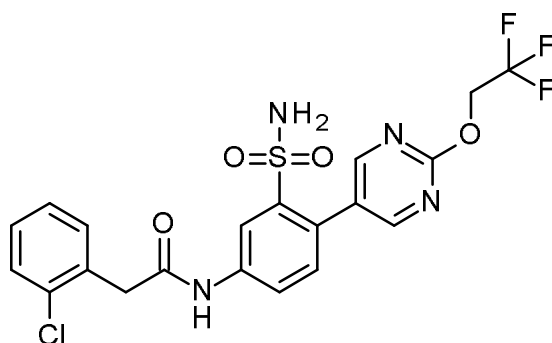
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y 1-[oxetan-2-ilmetil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (288 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol), trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol) y fluoruro de potasio (7,28 mg, 125 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (680 μ l, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el producto final (16,7 mg, 95 % de pureza, 6 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,88 min; EM (IENneg): m/z = 459 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 4,29 - 4,51 (m, 4H), 4,98 - 5,05 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 284

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (210 mg, 458 μ mol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina (251 mg, 824 μ mol) en *n*-propanol (6,2 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (16,1 mg, 22,9 μ mol), trifenilfosfina (6,00 mg, 22,9 μ mol), fluoruro de potasio (53,2 mg, 915 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (690 μ l, 2,0 M, 1,4 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

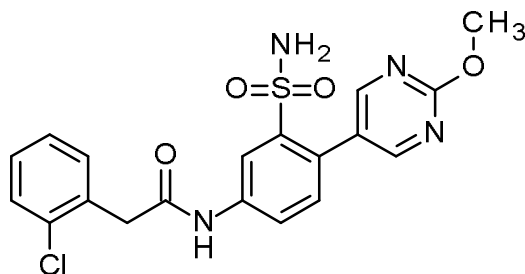
Se disolvieron 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (250 mg, 450 μ mol) en metanol (4,6 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (4,6 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32 % (50 μ l) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (dos veces, Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (2,50 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENneg): m/z = 499 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,91 (s, 2H), 5,09 (q, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 285

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



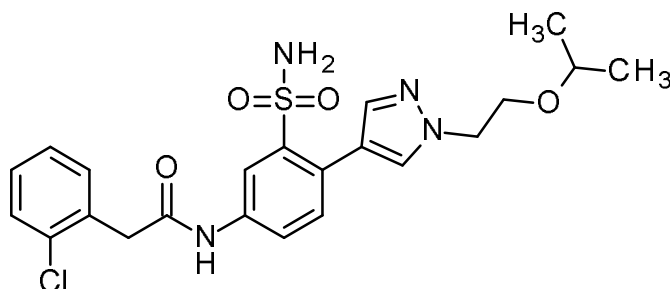
El compuesto del título se aisló como subproducto en la desprotección de 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (56,8 mg, 95 % de pureza, 28 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,85 min; EM (IENneg): m/z = 431 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,28 - 7,41 (m, 5H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 286

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-{1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoi)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (200 mg, 404 μ mol), 1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (226 mg, 808 μ mol) y fluoruro de potasio (51,6 mg, 888 μ mol) en DMF seca y desgasificada (8,0 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (10,3 mg, 20,2 μ mol). La reacción se calentó durante 18 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

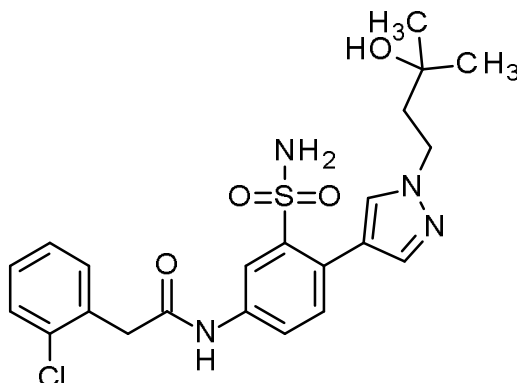
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoi)-4-[1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (230 mg, 432 μ mol) en metanol (4,4 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (170 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (11,8 mg, 95 % de pureza, 5 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENneg): m/z = 475 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 6H), 3,54 (spt, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 287

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoi)fenil)acetamida

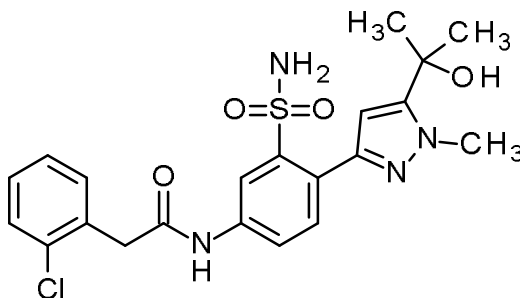


Se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoi)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol), 2-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]butan-2-ol (283 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 μ mol). La reacción se calentó durante 18 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoi)-4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (250 mg, 470 μ mol) en metanol (4,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (180 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (31,3 mg, 95 % de pureza, 14 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,92 min; EM (IENneg): m/z = 475 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 1,88 - 1,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 288**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

Se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (500 mg, 1,01 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (537 mg, 2,02 mmol) en *n*-propanol (19 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (35,5 mg, 50,5 μ mol), trifenilfosfina (13,2 mg, 50,5 μ mol) y fluoruro de potasio (13,5 mg, 232 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (1,3 ml, 2,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) (260 mg, 47 % de rendimiento).

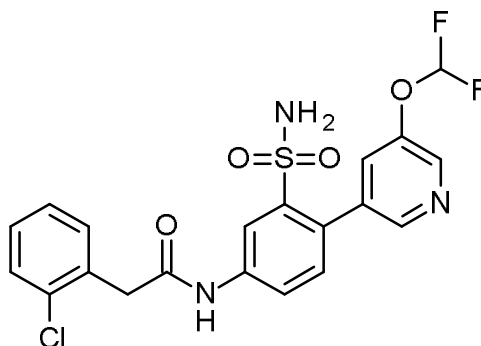
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,10 min; EM (IENneg): m/z = 516 [M-H]⁻

Se disolvió 3-(4-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-2-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil}fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de propilo (250 mg, 458 μ mol) en THF seco (8,3 ml) y se añadió bromuro de metilmagnesio en THF (14 ml, 1,0 M, 14 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a 22 °C, después se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)-4-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]fenil}acetamida (250 mg, 483 μ mol) en metanol (5,0 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,6 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el producto final (10,1 mg, 95 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENneg): m/z = 461 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,55 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,78 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 289**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

Se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol) y [5-(difluorometoxi)piridin-3-il](trifluoroborato de potasio (380 mg, 1,51 mmol) en *n*-propanol (9,3 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,8 mg, 25,2 μ mol), trifenilfosfina (6,62 mg, 25,2 μ mol) y fluoruro de potasio (7,33 mg, 126 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (760 μ l, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto

se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

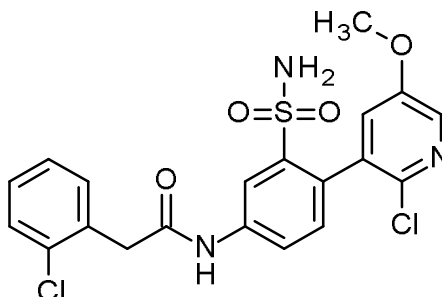
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil)acetamida (250 mg, 478 μ mol) en metanol (4,9 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,6 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (39,1 mg, 95 % de pureza, 17 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENneg): m/z = 466 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,91 (s, 2H), 7,15 - 7,54 (m, 8H), 7,65 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 3H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 290

N-[4-(2-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol), ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)borónico (189 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió precatalizador CataCXium A (18,4 mg, 25,2 μ mol). La reacción se calentó durante 18 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

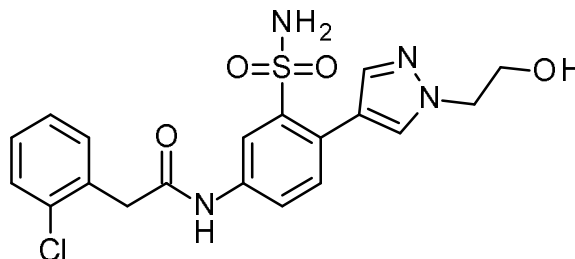
Se disolvió *N*-[4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (350 mg, 25 % de pureza, 168 μ mol) en metanol (1,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (25,5 mg, 90 % de pureza, 29 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENneg): m/z = 464 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 291

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (240 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (65,0 mg, 1,1 mmol) en DMF seca y desgasificada (6,6 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 μ mol). La reacción se calentó durante 4 h a 100 °C.

Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

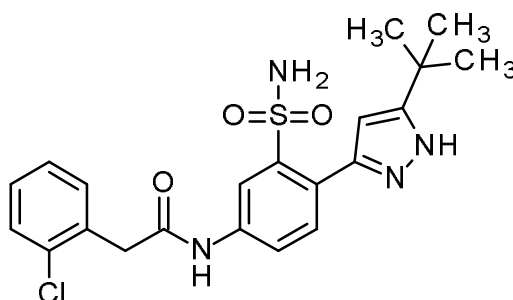
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil]acetamida (250 mg, 510 μ mol) en metanol (5,2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (28,1 mg, 90 % de pureza, 11 % de rendimiento al cabo de 2 pasos). La segunda fracción se cristalizó adicionalmente desde éter dietílico (47,1 mg, 95 % de pureza, 20 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,89 min; EM (IENneg): m/z = 433 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,75 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 292

N-[4-(5-*terc*-Butil-1*H*-pirazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol), (3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il)trifluoroborato de potasio (232 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (65,0 mg, 1,1 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 μ mol). La reacción se calentó durante 18 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Después de retirar el disolvente la reacción se repitió. Después de la filtración sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

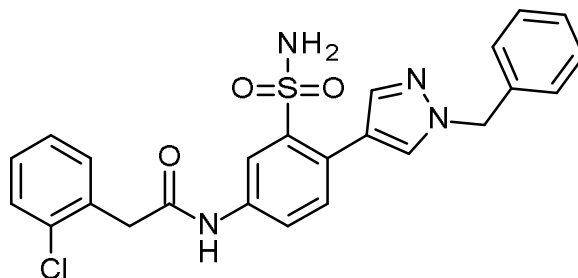
Se disolvió *N*-[4-(5-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (270 mg, 30 % de pureza, 161 μ mol) en metanol (1,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (63 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,1 mg, 90 % de pureza, 12 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 445 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 3,88 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 293

N-[4-(1-Bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol) y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (248 mg, 872 μ mol) en *n*-propanol (8,0 ml) y se

añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

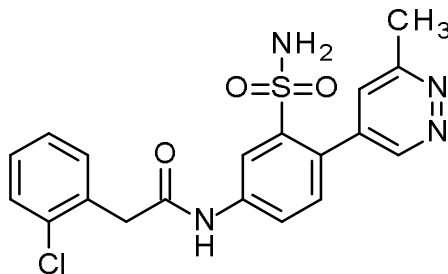
Se disolvió *N*-[4-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 466 μ mol) en metanol (4,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,6 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (5,50 mg, 80 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,29 min; EM (IENneg): m/z = 479 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,22 - 7,37 (m, 8H), 7,42 - 7,46 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 294

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(6-metilpiridazin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (524 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 μ mol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,4 MPa/40 W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(6-metilpiridazin-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,36 mmol) en THF (140 ml)/metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (148 mg, 1,39 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

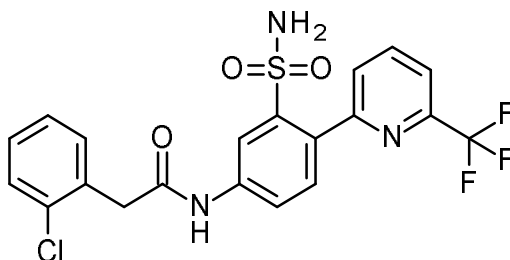
Se disolvió 5-amino-2-(6-metilpiridazin-4-il)bencensulfonamida (200 mg, 757 μ mol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (155 mg, 908 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (630 μ l, 3,8 mmol) y HATU (460 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó dos veces mediante HPLC (primero Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico, después Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (2,20 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,78 min; EM (IENneg): m/z = 415 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,66 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,43 - 7,55 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 295

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 327 μ mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (208 mg, 817 μ mol) y precatalizador CataCXium A (11,9 mg, 16,3 μ mol) en metanol seco (20,0 ml) en atmósfera de argón, después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (140 μ l, 820 μ mol). La reacción se calentó durante 2 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 μ mol) y 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina (148 mg, 654 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 μ mol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

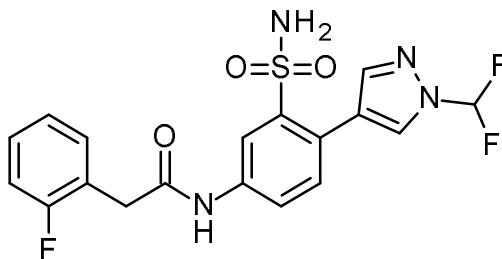
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoil)-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil)acetamida (56,0 mg, 107 μ mol) en metanol (25 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (1,6 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (5,50 mg, 95 % de pureza, 10 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENneg): m/z = 468 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,92 (s, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 3H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 296

N-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 565 μ mol) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (276 mg, 1,13 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 μ mol), trifenilfosfina (7,41 mg, 28,3 μ mol) y fluoruro de potasio (7,55 mg, 130 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (710 μ l, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

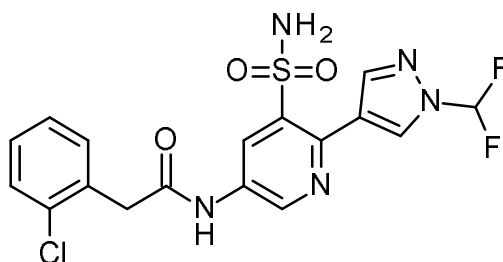
Se disolvió *N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (280 mg, 584 μ mol) en metanol (2,4 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (21,8 mg, 96 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,77 (s, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,66 - 7,96 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 297

2-(2-Clorofenil)-*N*-(6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il)acetamida



Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida (750 mg, 2,18 mmol) en DMF (43 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (372 mg, 2,18 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 ml, 11 mmol) y HATU (994 mg, 2,61 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 160 mg (15 % de rendimiento al cabo de 4 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,00 min; EM (IENneg): m/z = 495 [M-H]⁻

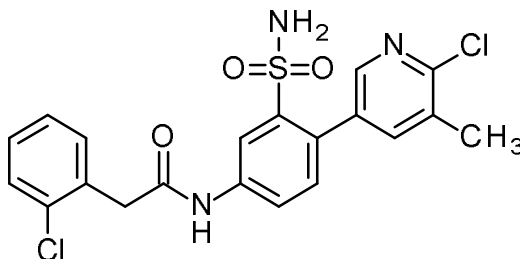
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]piridin-3-il)acetamida (160 mg, 322 µmol) en metanol (10 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (10 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (dos veces, Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (18,9 mg, 92 % de pureza, 13 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,71 min; EM (IENneg): m/z = 440 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,71 - 8,08 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 298

N-[4-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (300 mg, 606 µmol), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (208 mg, 1,21 mmol) y fluoruro de potasio (77,4 mg, 1,33 mmol) en DMF seca y desgasificada (9,3 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (15,5 mg, 30,3 µmol). La reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se sometió nuevamente a las condiciones de reacción. Después, la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

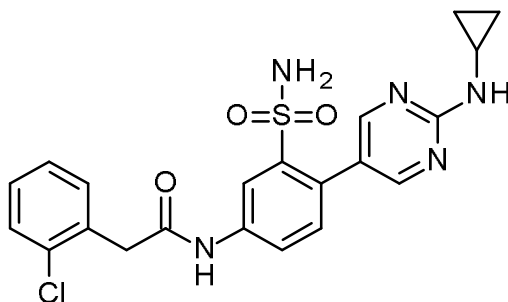
Se disolvió *N*-[4-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 495 µmol) en metanol (2,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) y la reacción se calentó a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 35 %) y el compuesto del título puro se obtuvo después de la recristalización desde diclorometano/éter dietílico (6,30 mg, 90 % de pureza, 3 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENneg): m/z = 448 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 299

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron o clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-
 5 {[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 μ mol), *N*-ciclopropil-5-(4,4,5,5-
 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (264 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en
 DMF seca y desgasificada (7,7 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió
 bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 μ mol) y la solución se purgó nuevamente con argón.
 La reacción se calentó durante 2 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión
 reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

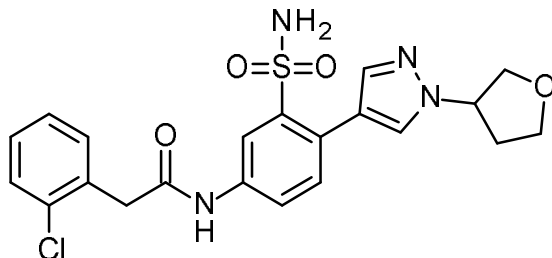
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-[(dimetilamino)-
 10 metiliden]sulfamoil}fenil)acetamida (250 mg, 487 μ mol) en metanol (2,0 ml) y se trató con solución acuosa de
 amoníaco al 25 % (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Después se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32 %
 (0,2 ml) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material
 en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se
 15 secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante
 HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el
 compuesto del título (34,0 mg, 95 % de pureza, 14 % de rendimiento al cabo de 2 pasos)

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,91 min; EM (IENneg): m/z = 456 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,48 - 0,53 (m, 2H), 0,65 - 0,71 (m, 2H), 2,73 (tq, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,39
 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

20 Ejemplo 300

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida

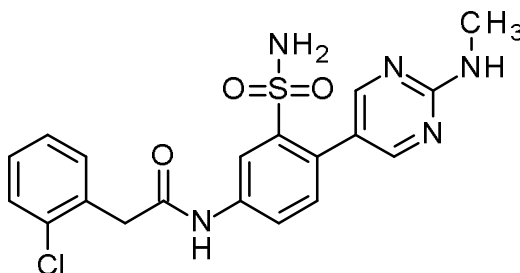


Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron *N*-(4-bromo-3-
 25 {[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol), 1-(tetrahidrofurano-3-il)-4-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (288 mg, 1,09 mmol) y fluoruro de potasio (69,6 mg, 1,20 mmol)
 en DMF seca y desgasificada (7,7 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se
 añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 μ mol). La reacción se purgó nuevamente
 durante 1 minuto con argón y se calentó durante 18 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente
 se retiró a presión reducida y el material en bruto se sometió nuevamente a las condiciones de reacción. Después de
 30 la filtración y eliminación del disolvente, el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)-4-[1-(tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazol-4-
 il]fenil)acetamida (300 mg, 20 % de pureza, 116 μ mol) en metanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al
 32 % (45 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se
 35 disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron
 sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC
 (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) y el compuesto del
 título puro se obtuvo después de la cristalización desde diclorometano / éter dietílico (4,70 mg, 95 % de pureza, 8 %
 de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENneg): m/z = 459 [M-H]⁻

40 RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,36 - 2,42 (m, 1H), 3,76 - 3,91 (m, 4H), 3,92 - 4,04 (m, 3H), 4,99 - 5,11 (m,
 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58
 (s, 1H).

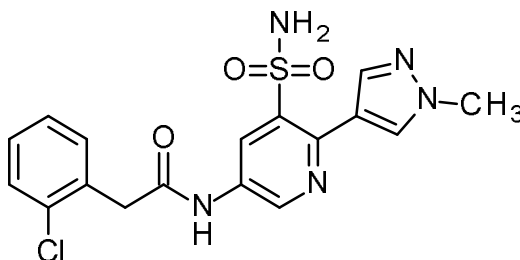
Ejemplo 301**2-(2-Clorofenil)-N-[4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (256 mg, 1,1 mmol) en *n*-propanol (8,1 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol), trifenilfosfina (5,4 μ l, 27 μ mol), fluoruro de potasio (7,91 mg, 136 μ mol) y fosfato de potasio acuoso (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (300 mg, 616 μ mol) en metanol (2,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (240 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo), el sólido se trituró en éter dietílico / acetato de etilo y el material filtrado después se sometió a purificación HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (36,0 mg, 95 % de pureza, 13 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,84 min; EM (IENneg): m/z = 430 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,84 (d, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,18 (q, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 302**2-(2-Clorofenil)-N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida**

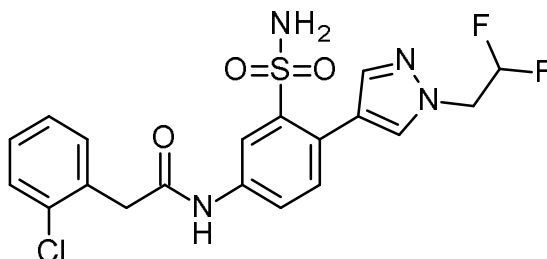
Se disolvió 5-amino-*N*-[[[(dimetilamino)metiliden]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]sulfonamida (500 mg, 1,62 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (277 mg, 1,62 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,1 mmol) y HATU (925 mg, 2,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de etanol en diclorometano 2 %) para dar 120,0 mg (16 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENneg): m/z = 459 [M-H]⁻

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]acetamida (120 mg, 260 μ mol) en metanol (20 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (20 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (2,60 mg, 97 % de pureza, 2 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,65 min; EM (IENneg): m/z = 404 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,81 - 3,98 (m, 5H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 303**2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**

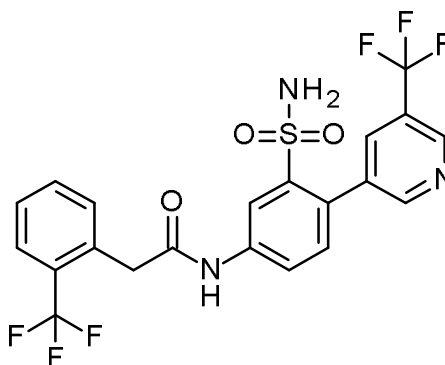
Se secó DMF sobre filtros moleculares y se purgó con argón. Después se disolvieron *N*-(4-bromo-3-
 5 {[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol), 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (281 mg, 1,09 mmol) y fluoruro de potasio (69,6 mg, 1,20 mmol) en DMF seca y desgasificada (8,3 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 μ mol). La reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en
 10 DMF seco (8,0 ml). Se añadieron 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (281 mg, 1,09 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol) y solución acuosa de fosfato de potasio (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 100 mg (36 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,07 min; EM (IENneg): m/z = 508 [M-H]⁻

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-3-[[dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)acetamida (100 mg, 196 μ mol) en metanol (0,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (280 μ l) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32 % (280 μ l) y la reacción se calentó a 50 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en
 20 bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (9,20 mg, 95 % de pureza, 10 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENneg): m/z = 453 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,88 (s, 2H), 4,65 (td, 2H), 6,19 - 6,59 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 304***N*-(3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida**

Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (185 mg, 497 μ mol) en DMF (3,5 ml) y se añadió ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (122 mg, 596 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (410 μ l, 2,5 mmol) y HATU (302 mg, 795 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en
 35 bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para dar 200 mg (41 % de pureza, 72 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min; EM (IENneg): m/z = 557 [M-H]⁻

Se disolvió *N*-(3-[[dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)-2-[2-

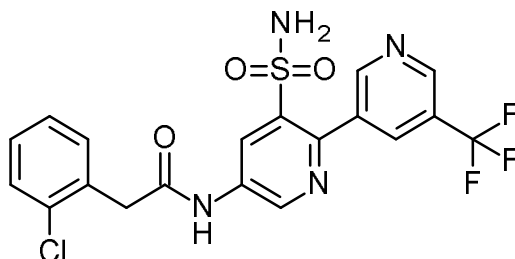
(trifluorometil)fenil]acetamida (200 mg, 358 μmol) en metanol (1,5 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (0,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) y se continuó la agitación a 50 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 40 %) y después mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,0 mg, 95 % de pureza, 5 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENneg): m/z = 502 [M-H]⁻

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆): Shift [ppm]= 4,00 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,48 - 7,59 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,08 - 8,23 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 305

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il]acetamida



Se disolvió 5-amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida (250 mg, 670 μmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (126 mg, 737 μmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (580 μl , 3,3 mmol) y HATU (306 mg, 804 μmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. Después se añadió la misma cantidad de ácido y la agitación se continuó durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 160 mg (45 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,13 min; EM (IENneg): m/z = 524 [M-H]⁻

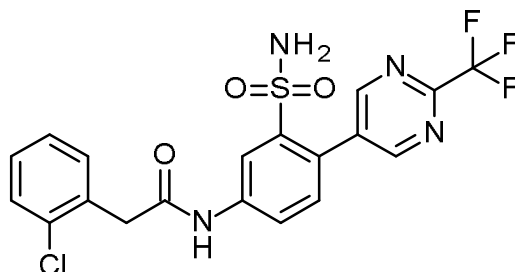
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il]acetamida (160 mg, 304 μmol) en metanol (20 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (20 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (11,6 mg, 99 % de pureza, 8 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,81 min; EM (IENneg): m/z = 469 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,96 (s, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,02 (dd, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 306

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (250 mg, 494 μmol) se le añadieron 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (224 mg, 988 μmol) y fluoruro de potasio (57,4 mg, 988 μmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,6 mg, 24,7 μmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin

purificación adicional en el paso siguiente.

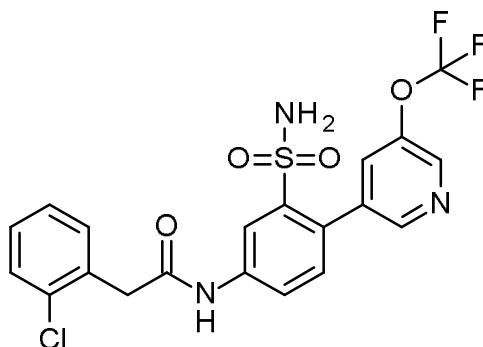
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (300 mg, 570 μ mol) en metanol (2,3 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco (810 μ l, 7,0 M, 5,7 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (19,1 mg, 95 % de pureza, 7 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENneg): m/z = 469 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,92 (s, 2H), 7,24 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,55 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,03 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 307

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil]acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 197 μ mol) se le añadieron 3-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (95,7 mg, 395 μ mol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 81,3 mg (76 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min; EM (IENneg): m/z = 539 [M-H]⁻

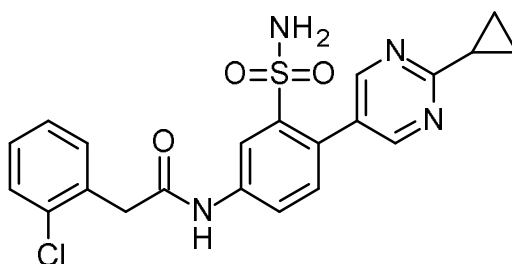
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil]acetamida (190 mg, 351 μ mol) en metanol (1,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco (500 μ l, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (27,3 mg, 95 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,11 min; EM (IENneg): m/z = 484 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 3H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,80 - 7,97 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 308

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μ mol) se le añadieron 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (78,7 mg, 395 μ mol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg,

9,88 μmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 50,0 mg (51 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 496 [M-H]⁻

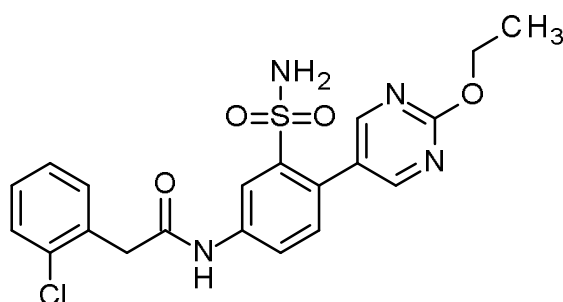
5 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (50,0 mg, 100 μmol) en metanol (0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco (140 μl , 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μl) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (6,30 mg, 95 % de pureza, 13 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENneg): m/z = 441 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93 - 1,17 (m, 4H), 2,11 - 2,28 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 7,42 - 7,59 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 309

15 **2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-etoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μmol) se le añadieron 5-bromo-2-etoxipirimidina (80,3 mg, 395 μmol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 μmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 μmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 50,0 mg (50 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 500 [M-H]⁻

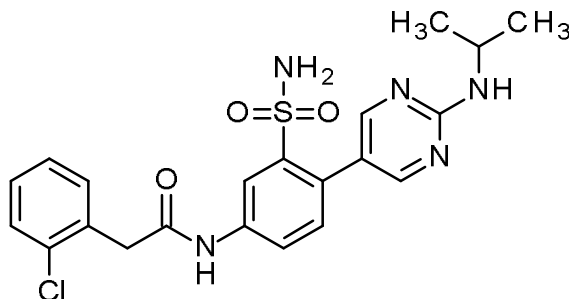
25 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]-4-(2-etoxipirimidin-5-il)fenil]acetamida (50,0 mg, 99,6 μmol) en metanol (0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco (140 μl , 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μl) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (1,00 mg, 95 % de pureza, 2 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,96 min; EM (IENneg): m/z = 445 [M-H]⁻

30 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,37 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,09 - 7,63 (m, 7H), 7,87 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 310

35 **2-(2-Clorofenil)-N-[4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μmol) se le añadieron 5-bromo-N-(propan-2-

il)pirimidin-2-amina (85,4 mg, 395 μ mol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 50,0 mg (49 % de rendimiento).

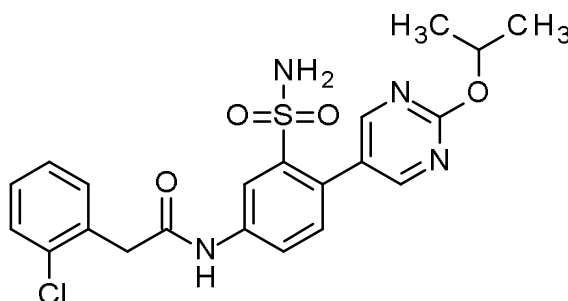
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,17 min; EM (IENneg): m/z = 513 [M-H]⁻
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (50,0 mg, 97,1 μ mol) en metanol (0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco (140 μ l, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 h, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (2,70 mg, 95 % de pureza, 6 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,03 min; EM (IENneg): m/z = 458 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,18 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (spt, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 4H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 311

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μ mol) se le añadieron 5-bromo-2-(propan-2-iloxi)pirimidina (94,6 mg, 436 μ mol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió paladio-tri-*tert*-butilfosfano (1:2) (5,57 mg, 10,9 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 516 [M+H]⁺

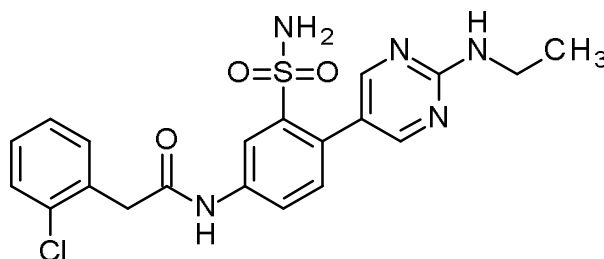
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (150 mg, 291 μ mol) en metanol (1,1 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (140 μ l) a 50 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (23,7 mg, 95 % de pureza, 17 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENneg): m/z = 459 [M-H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,35 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,24 (quin, 1H), 6,99 - 7,67 (m, 7H), 7,85 - 8,04 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,51 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 312

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μ mol) se le añadieron 5-bromo-N-etilpirimidin-2-amina (88,1 mg, 436 μ mol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó

con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 501 [M+H]⁺

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (150 mg, 299 μ mol) en metanol (1,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (140 μ l) a 50 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el

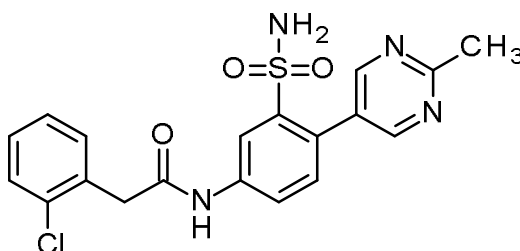
10 producto final 25,1 mg (95 % de pureza, 18 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 446 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,15 (t, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,14 - 7,41 (m, 6H), 7,42 - 7,56 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 313

15 **2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μ mol) se le añadieron 5-bromo-2-metilpirimidina (75,4 mg, 436 μ mol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

20 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

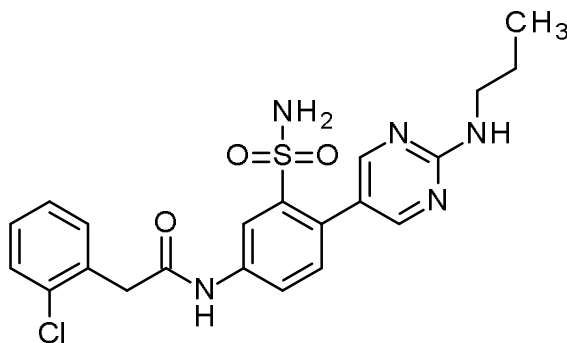
25 Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]acetamida (150 mg, 318 μ mol) en metanol (1,3 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (10,0 mg, 93 % de pureza, 7 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

30 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,67 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,41 - 7,58 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 314

35 **2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 μ mol) se le añadieron 5-bromo-*N*-

propilpirimidin-2-amina (141 mg, 654 μmol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 μmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 μmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó

mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 90,0 mg (53 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 515 [M+H⁺]

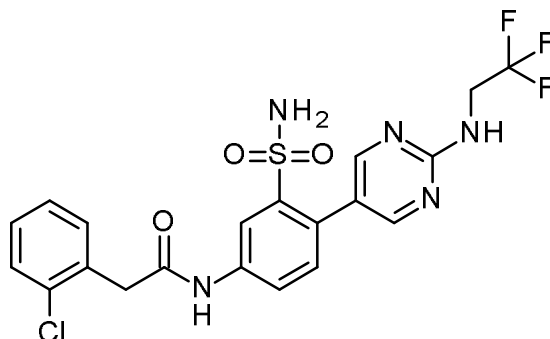
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]fenil]acetamida (90,0 mg, 175 μmol) en metanol (1,8 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μl) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (30,3 mg, 95 % de pureza, 36 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M+H⁺]

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91 (t, 3H), 1,56 (sxt, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 315

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il}fenil)acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 μmol) se le añadieron 5-bromo-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina (167 mg, 654 μmol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 μmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 μmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 150 mg (80 % de pureza, 66 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 555 [M+H⁺]

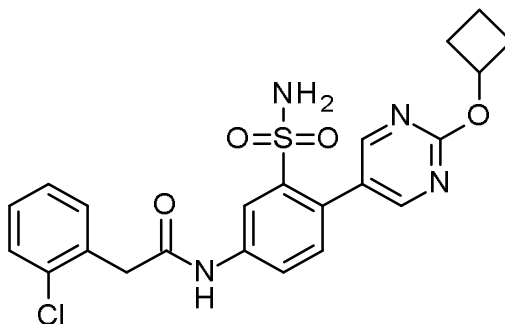
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il}fenil]acetamida (150 mg, 80 % de pureza, 216 μmol) en metanol (2,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μl) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm , 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (41,3 mg, 95 % de pureza, 36 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 500 [M+H⁺]

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,81 - 7,92 (m, 2H), 8,32 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 316

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil)acetamida



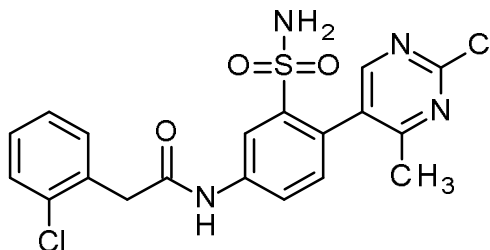
A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 μ mol) se le añadieron 5-bromo-2-(ciclobutiloxi)pirimidina (150 mg, 654 μ mol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 110 mg (64 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 528 [M+H⁺]

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (110 mg, 208 μ mol) en metanol (2,3 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,6 mg, 95 % de pureza, 10 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H⁺]
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,81 (q, 1H), 2,06 - 2,24 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,08 - 5,26 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,50 (s, 2H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 317

N-[4-(2-Cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (400 mg, 792 μ mol) se le añadieron 5-bromo-2-cloro-4-metilpirimidina (362 mg, 1,74 mmol) y fluoruro de potasio (101 mg, 1,74 mmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (22,3 mg, 43,6 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 124 mg (28 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,12 min; EM (IENneg): m/z = 504 [M-H⁺]

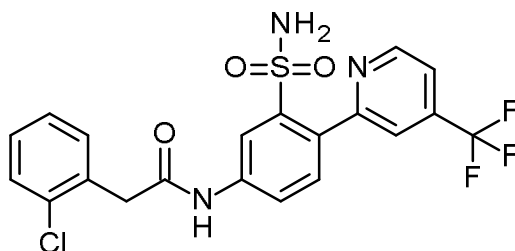
Se disolvió N-[4-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (124 mg, 245 μ mol) en metanol (2,5 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (2,60 mg, 95 % de pureza, 2 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 451 [M+H⁺]

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,56 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,31 - 8,45 (m, 2H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 318

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil]acetamida



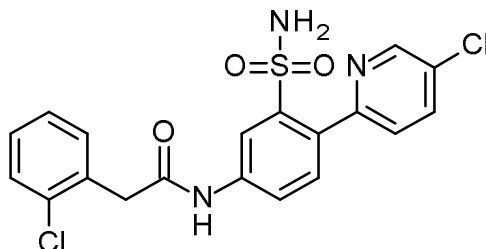
A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (300 mg, 594 μ mol) se le añadieron 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (296 mg, 1,31 mmol) y fluoruro de potasio (76,0 mg, 1,31 mmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 150 mg (44 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 525 [M+H]⁺

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil]acetamida (50,0 mg, 95,2 μ mol) en metanol (1,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (9,90 mg, 95 % de pureza, 21 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 6,90 - 7,22 (s, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 319

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



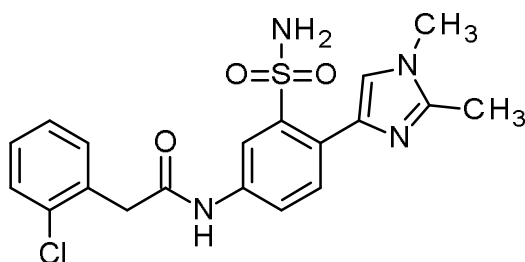
A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (300 mg, 594 μ mol) se le añadieron 2-bromo-5-cloropiridina (252 mg, 1,31 mmol) y fluoruro de potasio (76,0 mg, 1,31 mmol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 100 mg (31 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,11 min; EM (IENneg): m/z = 489 [M-H]⁺

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-fenil]acetamida (68,8 mg, 140 μ mol) en metanol (0,6 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l) a temperatura ambiente durante 1 h, después se agitó a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)), después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (7,20 mg, 93 % de pureza, 11 % de rendimiento). CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,13 min; EM (IENneg): m/z = 434 [M-H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 320

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A una solución que contenía el intermedio éster borónico 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 μ mol) se le añadieron 4-bromo-1,2-dimetil-1H-imidazol (76,3 mg, 436 μ mol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 μ mol) en atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (7,67 mg, 10,9 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para dar 11,6 mg (11 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,8 min; EM (ESInes): m/z = 472 [M-H]⁺

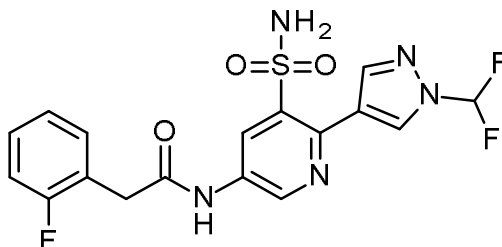
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)fenil]acetamida (11,6 mg, 24,5 μ mol) en amoníaco en metanol (1,2 ml, 7 M, 10 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (1,80 mg, 95 % de pureza, 17 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 419 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,34 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 3H), 7,87 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,31 (s, 2H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 321

N-{6-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il}-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida (400 mg, 1,16 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (179 mg, 1,16 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,8 mmol) y HATU (530 mg, 1,39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 30,0 mg (5 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 481 [M+H]⁺

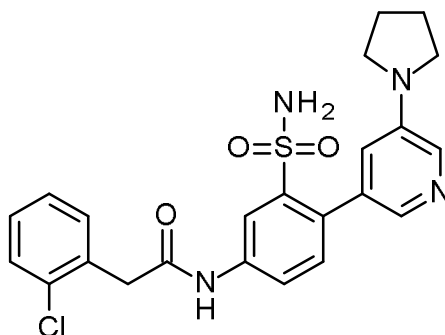
Se disolvió N-(6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]piridin-3-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida (30,0 mg, 62,4 μ mol) en amoníaco en metanol (10 ml, 7 M) y se agitó a temperatura ambiente. Después el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,1 mg, 99 % de pureza, 38 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,66 min; EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,71 - 8,07 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 322

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y ácido [5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]borónico (209 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (8,1 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol), trifenilfosfina (7,16 mg, 27 μ mol) y fluoruro de potasio (7,91 mg, 136 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió fosfato de potasio acuoso (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 526 [M+H]⁺

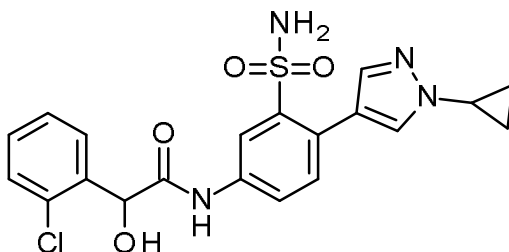
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)-4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]fenil)acetamida (190 mg, 361 μ mol) en metanol (1,5 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μ l, 3,6 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente, después se agitó a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (79,1 mg, 95 % de pureza, 44 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,87 - 2,06 (m, 4H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 323

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil)-2-hidroxietanamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,45 g, 3,16 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (740 mg, 3,16 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (111 mg, 158 μ mol) y trifenilfosfina (41,5 mg, 158 μ mol) en *n*-propanol (40 ml) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Después se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (9,5 ml, 1,0 M, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Isolera, gradiente hexano / acetato de etilo) para dar 310 mg (20 % de rendimiento).

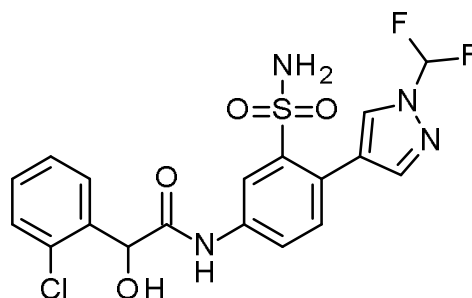
Este intermedio amida (310 mg, 638 μ mol) se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (43,3 mg, 99 % de pureza, 15 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 447 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 (dd, 2H), 1,04 - 1,14 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,42 (s, 1H).

Ejemplo 324

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil)-2-hidroxietanamida



Este compuesto se aisló como un subproducto formado durante la reacción de Suzuki (observado cuando se usó carbonato de potasio como base):

Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,10 g, 2,40 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (585 mg, 2,40 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (84,4 mg, 120 μ mol) y trifenilfosfina (31,4 mg, 120 μ mol) en *n*-propanol (40 ml) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Después, se añadió carbonato de potasio acuoso (7,2 ml, 1,0 M, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 100 °C. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Isolera, gradiente hexano / acetato de etilo) para dar 460 mg (39 % de rendimiento).

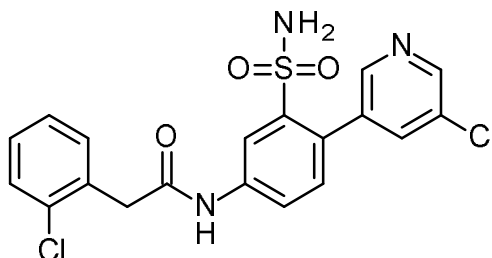
Este intermedio amida (460 mg, 928 μ mol) se disolvió en metanol (40 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (4,7 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,52 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,67 - 8,06 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 325

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol) y ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico (814 mg, 5,17 mmol) en DMF (10 ml), después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 μ mol) y carbonato de potasio acuoso (6,2 ml, 1,0 M, 6,2 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo 1/1) para dar 700 mg (58 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 396 [M+H]⁺

Se suspendió hierro (421 mg, 7,54 mmol) y acetato de amonio (404 mg, 7,54 mmol) en agua (20 ml). Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (700 mg, 1,51 mmol) en THF/metanol (10 ml/10 ml) y se añadió a la suspensión acuosa. La mezcla de reacción se calentó durante 2 h a 80 °C y una vez completa la reacción se filtró sobre Celite. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Se disolvió 5-amino-2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida (690 mg, 1,59 mmol) en diclorometano (9,4 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de (2-clorofenil)acetilo (110 μ l, 800 μ mol) y trietilamina (1,3 ml, 9,5 mmol) y la agitación se continuó durante 4 h a 0 °C. Se añadió cloruro de (2-clorofenil)acetilo (110 μ l, 800 μ mol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió agua y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage,

gradiente de acetato de etilo en hexano 10 %) para dar 179 mg (19 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 586 [M+H]⁺

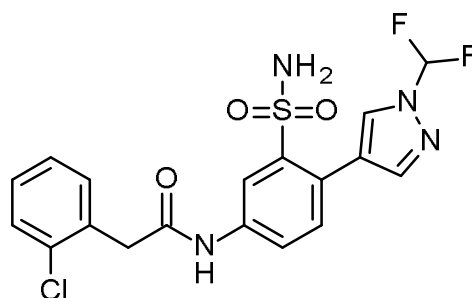
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (179 mg, 305 μmol) en diclorometano (3,9 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3,9 ml, 50 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (12,0 mg, 95 % de pureza, 9 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 - 7,94 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 326

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvieron N-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,50 g, 3,27 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (958 mg, 3,92 mmol) y fluoruro de potasio (418 mg, 7,19 mmol) en DMF (36 ml). La mezcla se purgó con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (83,5 mg, 163 μmol). La reacción se calentó durante 1 h a 100 °C, se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio y el procedimiento se repitió. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (2,78 g).

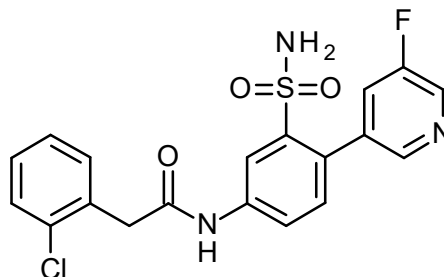
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil}acetamida (2,78 g, 5,61 mmol) en metanol (90 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (90 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, etanol en diclorometano 8 %) y después mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (1,09 g, 99 % de pureza, 34 % al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,89 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 8,00 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 327

2-(2-Clorofenil)-N-{4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvieron 2-bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobenzensulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (335 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml, 1,5 mol) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 μmol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 μmol) y solución

acuosa de carbonato de potasio (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h (0,4 MPa/40 W). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-nitrobenzensulfonamida (400 mg, 1,35 mmol) en metanol (37 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 71,4 mg, 366 µmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (400 mg).

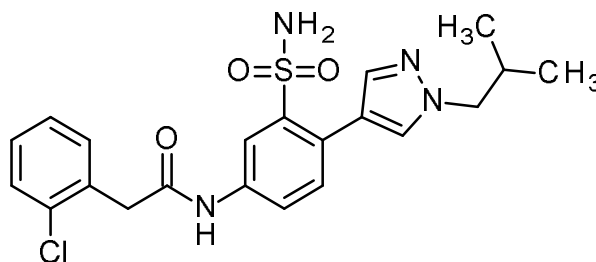
Se disolvió 5-amino-2-(5-fluoropiridin-3-il)benzensulfonamida (200 mg, 748 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (153 mg, 898 µmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (620 µl, 3,7 mmol) y HATU (455 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. Después, se añadió diclorometano y agua y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrige C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrige C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (4,70 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 420 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 328

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron N-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y 1-(2-metilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (220 µl, 870 µmol) en n-propanol (5,9 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después se calentó a 80 °C durante 3 h. Después, la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida.

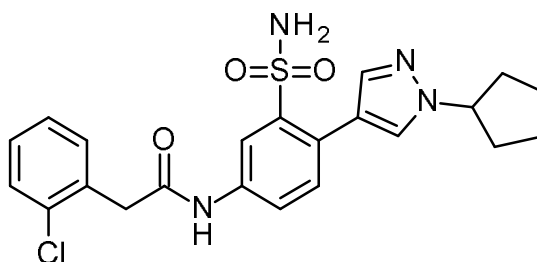
El material en bruto se disolvió en metanol (51 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (100 ml) a 40 °C hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2 N. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,9 mg, 98 % de pureza, 5 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,09 min; EM (IENneg): m/z = 445 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,86 (d, 6H), 2,01 - 2,22 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 329

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (229 mg, 872 μ mol) en *n*-propanol (5,9 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (540 μ l, 2 M, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después se agitó durante 2 h a 80 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (250 mg).

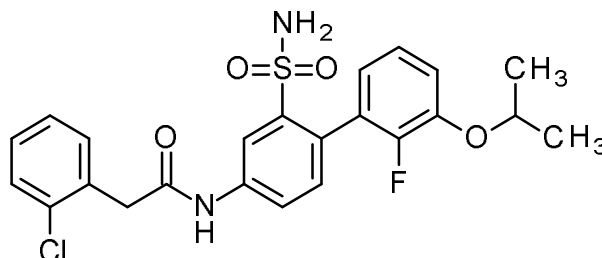
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (250 mg, 486 μ mol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (300 μ l) a 65 °C hasta completarse la reacción. Se añadió diclorometano y agua y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (7,80 mg, 98 % de pureza, 3 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,74 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,17 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,63 - 4,77 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 330

2-(2-Clorofenil)-*N*-[2'-flúor-3'-(propan-2-iloxi)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y ácido [2-flúor-3-(propan-2-iloxi)fenil]borónico (108 mg, 545 μ mol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (630 mg).

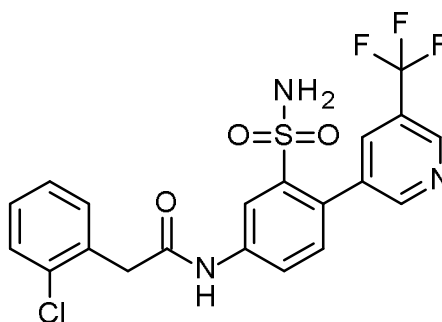
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[2'-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-2'-flúor-3'-(propan-2-iloxi)bifenil-4-il]acetamida (630 mg, 1,18 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco 33 % (25 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el producto final (37,6 mg, 95 % de pureza, 6 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,24 min; EM (IENpos): m/z = 477 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 - 1,34 (m, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 6,77 - 6,90 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 331

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol) y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (520 mg, 2,72 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 μ mol), trifenilfosfina (14,3 mg, 54,5 μ mol), fluoruro de potasio (23,1 mg, 270 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (1,4 ml, 2,0 M, 2,7 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas (0,1 MPa / 15W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

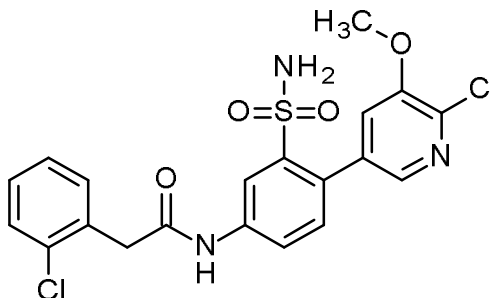
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)acetamida (1,50 g, 2,86 mmol) en metanol (29 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (1,6 ml) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 40 %) y después mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (562 mg, 95 % de pureza, 40 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENneg): m/z = 468 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 332

N-[4-(6-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



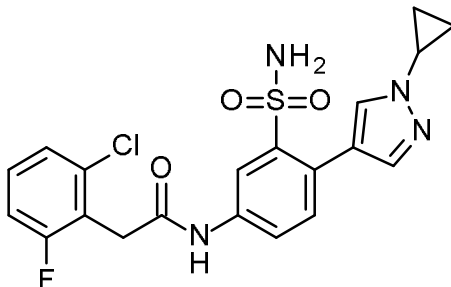
Se disolvieron clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 50 % de pureza, 252 μ mol) y 2-cloro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (81,6 mg, 303 μ mol) en DMF (7 ml) y se añadió fluoruro de potasio (32,3 mg, 555 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (6,45 mg, 12,6 μ mol). La solución se purgó nuevamente con argón durante 1 minuto y después se calentó a 100 °C durante 18 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (270 mg).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 521 [M+H]⁺

Se disolvió *N*-[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (270 mg, 259 μ mol) en metanol (2,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (100 μ l, 850 μ mol) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (24,2 mg, 95 % de pureza, 19 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺

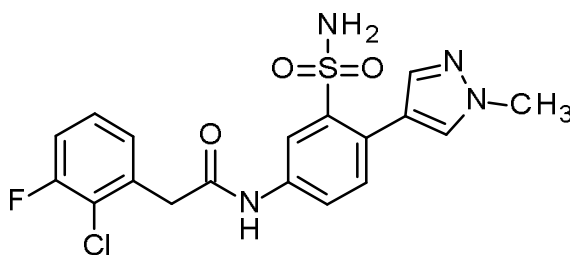
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): Shift [ppm] = 3,86 - 3,91 (m, 5H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 333**2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (200 mg, 600 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (136 mg, 720 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (520 μ l, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 16 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (750 mg).

Se disolvió 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]-sulfamoilfenil]acetamida (302 mg, 600 μ mol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (10 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (21,5 mg, 94 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 5 pasos).

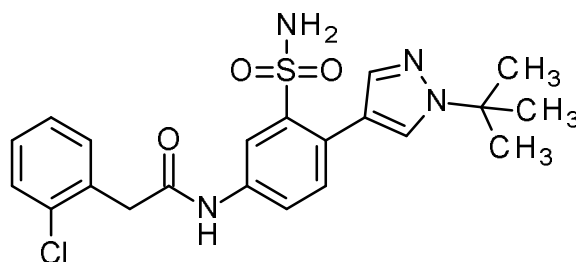
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENneg): m/z = 447 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91 - 1,00 (m, 2H), 1,04 - 1,12 (m, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 334**2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida (200 mg, 793 μ mol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-cloro-3-fluorofenil)acético (179 mg, 951 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (690 μ l, 4,0 mmol) y HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después, se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (111 mg, 95 % de pureza, 32 % de rendimiento al cabo de 4 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENneg): m/z = 421 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,86 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 4H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 335**N-[4-(1-terc-Butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**

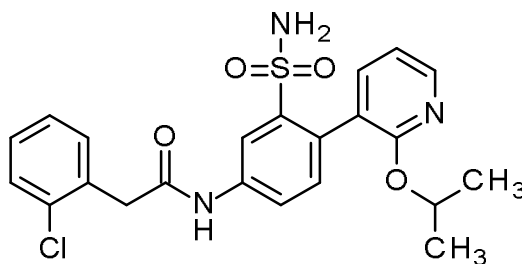


Se disolvió 5-amino-2-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida (125 mg, 425 μ mol) en DMF (3,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (86,9 mg, 510 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (370 μ l, 2,1 mmol) y HATU (258 mg, 679 μ mol). La reacción se agitó durante 18 h a 50 °C. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (5,60 mg, 80 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,07 min; EM (IENneg): m/z = 445 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,87 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 336

2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil)acetamida



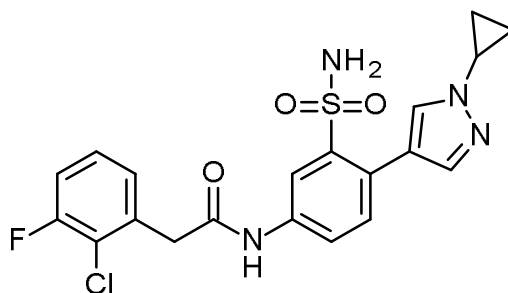
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol) y ácido [2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico (78,9 mg, 436 μ mol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 μ mol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (590 mg).

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]fenil)acetamida (590 mg, 1,15 mmol) en metanol (51 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (51 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (19,5 mg, 96 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 458 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,15 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 - 5,28 (m, 1H), 6,86 - 6,99 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,75 - 7,85 (m, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 337

2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil)acetamida



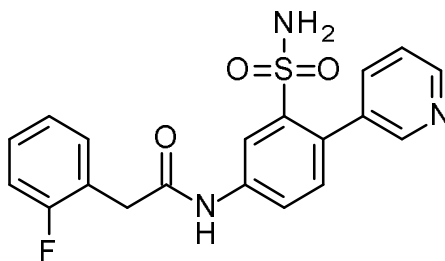
Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (200 mg, 600 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-cloro-3-fluorofenil)acético (136 mg, 720 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (520 μ l, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después, se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (810 mg).

Se disolvió 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoi]fenil]acetamida (302 mg, 600 μ mol) en metanol (5 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 h, después se añadió la misma cantidad de solución de amoníaco y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (19,7 mg, 98 % de pureza, 7 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,06 min; EM (IENeg): m/z = 502 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,90 - 1,00 (m, 2H), 1,03 - 1,14 (m, 2H), 3,68 - 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,28 - 7,49 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 338

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoi]fenil]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (477 mg, 3,88 mmol) en DMF (8,0 ml), después se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (4,1 ml, 1,0 M, 4,1 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 μ mol). La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para dar 390 mg (35 % de rendimiento).

Se disolvió N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(piridin-3-il)bencensulfonamida (390 mg, 908 μ mol) en THF (20 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 966 mg, 908 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió la misma cantidad de paladio sobre carbón y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (490 mg).

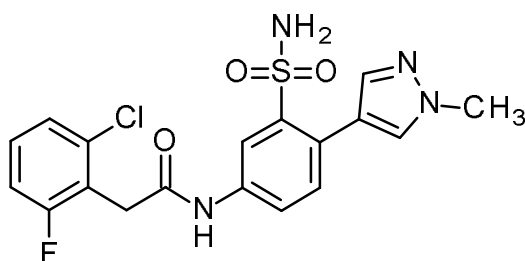
Se disolvió 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(piridin-3-il)bencensulfonamida (245 mg, 613 μ mol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (113 mg, 736 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (530 μ l, 3,1 mmol) y HATU (303 mg, 797 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (490 mg).

Se disolvió N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoi]-4-(piridin-3-il)fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (328 mg, 613 μ mol) en diclorometano (2,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) y se continuó la agitación a temperatura

ambiente hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (49,2 mg, 97 % de pureza, 21 % de rendimiento al cabo de 4 pasos).
 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,75 min; EM (IENneg): m/z = 384 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,79 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,49 - 8,58 (m, 2H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 339

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

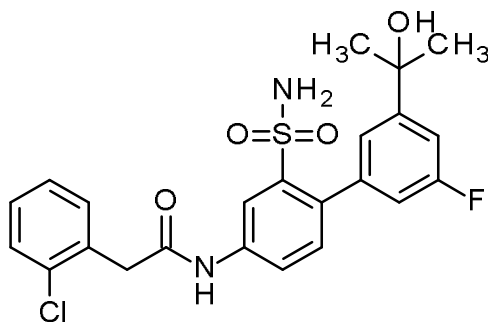


Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida (200 mg, 793 μ mol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (179 mg, 951 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (690 μ l, 4,0 mmol) y HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (67,6 mg, 95 % de pureza, 19 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,89 min; EM (IENneg): m/z = 421 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,86 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 340

2-(2-Clorofenil)-N-[3'-flúor-5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-5-nitrobencensulfonamida (330 mg, 1,39 mmol) y ácido [3-flúor-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]borónico (552 mg, 2,79 mmol) en *n*-propanol (130 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (49,1 mg, 69,7 μ mol), trifenilfosfina (18,3 mg, 69,7 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después se calentó a 120 °C durante 2 h en el microondas (0,4 MPa/40W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (550 mg).

Se disolvió 3'-flúor-5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (330 mg, 931 μ mol) en THF (93 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 185 mg, 950 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el recipiente se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (350 mg).

Se disolvió 4-amino-3'-flúor-5'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-2-sulfonamida (175 mg, 539 μ mol) en DMF (3,8 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (110 mg, 647 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (470 μ l,

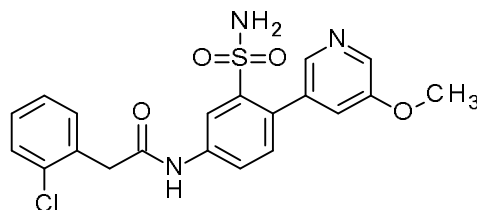
2,7 mmol) y HATU (328 mg, 863 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (dos veces Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (10,0 mg, 98 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,28 min; EM (IENneg): m/z = 475 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,99 - 7,08 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (s, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 - 7,90 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 341

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron N-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (192 mg, 817 μ mol) en *n*-propanol (10 ml), se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Después se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, etanol en diclorometano 5 %) para dar 60 mg (23 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,05 min; EM (IENneg): m/z = 485 [M-H]⁻

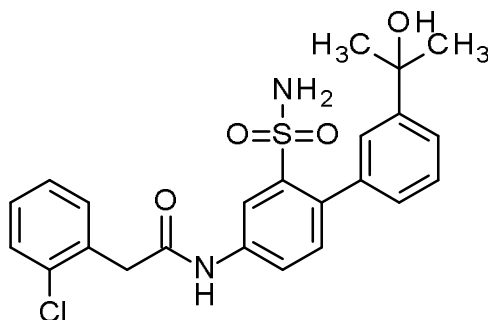
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]acetamida (60,0 mg, 123 μ mol) en metanol (10 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (10 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (4,2 mg, 90 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,92 min; EM (IENneg): m/z = 430 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,31 (d, 3H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 1H), 8,12 - 8,35 (m, 2H), 8,41 - 8,53 (m, 1H).

Ejemplo 342

2-(2-Clorofenil)-N-[3'-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida



Se disolvieron N-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol) y ácido [3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]borónico (157 mg, 872 μ mol) en *n*-propanol (12 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol), trifenilfosfina (7,90 mg, 21,8 μ mol) y fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 μ mol). La solución se purgó durante 5 minutos con argón y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (650 μ l, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (250 mg).

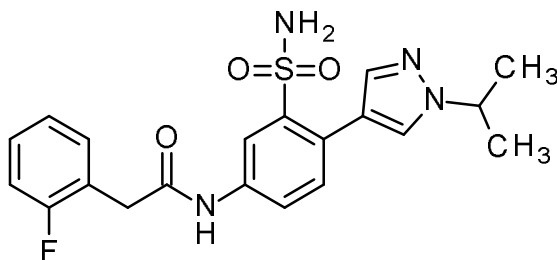
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[2-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-3'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il]acetamida (250 mg, 486 μ mol) en metanol (1,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (140 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el

disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC ((Waters XBrigde C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (7,70 mg, 95 % de pureza, 3 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

- 5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENneg): m/z = 457 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,18 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 343

2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



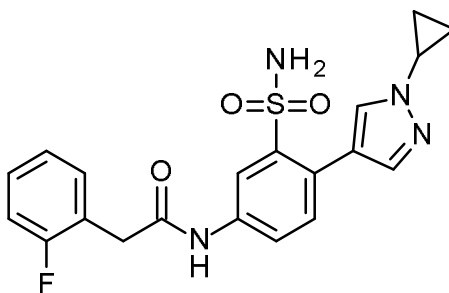
- 10 Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 565 µmol) y 1-(propan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (267 mg, 1,13 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 µmol), trifenilfosfina (7,41 mg, 28,3 µmol) y fluoruro de potasio (7,55 mg, 130 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (710 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,4 MPa / 25W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (270 mg).

- 15 Se disolvió *N*-(3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)-4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 530 µmol) en metanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (470 µl) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (47,5 mg, 95 % de pureza, 20 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

- 20 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENneg): m/z = 415 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,44 (d, 6H), 3,76 (s, 2H), 4,43 - 4,56 (m, 1H), 7,09 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,51 (m, 3H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 344

N-[4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



- 30 Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-*N*-[[dimetilamino]metiliden]bencensulfonamida (200 mg, 600 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (111 mg, 720 µmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

- 35 Se disolvió *N*-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (282 mg, 600 µmol) en metanol (5 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (5 + 5 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para

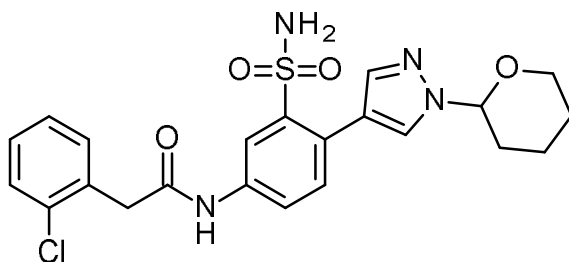
dar el compuesto del título (27,2 mg, 98 % de pureza, 11 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,91 min; EM (IENneg): m/z = 413 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,91 - 1,01 (m, 2H), 1,04 - 1,13 (m, 2H), 3,67 - 3,82 (m, 3H), 7,13 - 7,26 (m, 4H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 345

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (3,40 g, 9,01 mmol) en DMF (63 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (1,84 g, 10,8 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (7,8 ml, 45 mmol) y HATU (5,48 g, 14,4 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoníaco (gradiente de acetato de etilo en hexano 10 %) para dar 2,1 g (50 % de pureza, 43 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENneg): m/z = 528 [M-H]⁻

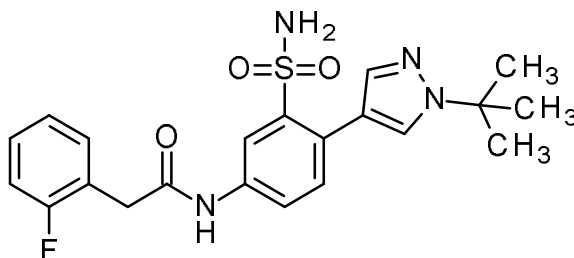
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil]acetamida (350 mg, 660 μmol) en metanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (190 μl) a 80 °C hasta completarse la reacción. Se añadió HCl acuoso (100 μl, 6,0 M) para ajustar el pH a 7. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (31 mg, 80 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,02 min; EM (IENneg): m/z = 473 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,45 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,74 (m, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 2,02 - 2,17 (m, 1H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 3,81 - 3,98 (m, 3H), 5,42 (dd, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 346

N-[4-(1-terc-Butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida (125 mg, 425 μmol) en DMF (3,5 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (78,5 mg, 510 μmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (370 μl, 2,1 mmol) y HATU (258 mg, 679 μmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)), después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (12,8 mg, 96 % de pureza, 7 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

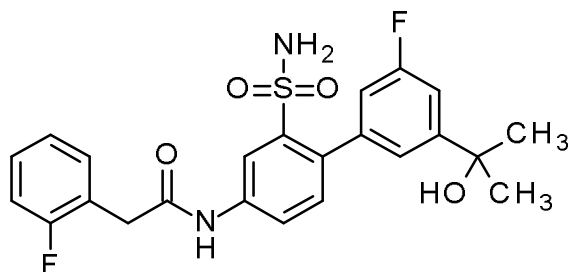
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,03 min; EM (IENneg): m/z = 429 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 4H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,43

(m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 347

***N*-[3'-Fluoro-5'-(2-hidroxiopropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



5 Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (500 mg, 1,13 mmol) y ácido [3-(etoxicarbonil)-5-fluorofenil]borónico (479 mg, 2,26 mmol) en *n*-propanol (21 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (39,8 mg, 56,5 μ mol), trifenilfosfina (14,8 mg, 56,5 μ mol) y fluoruro de potasio (15,1 mg, 260 μ mol). La solución se purgó con argón y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,4 ml, 2,0 M, 2,8 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para dar 220 mg (37 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,28 min; EM (IENneg): m/z = 528 [M-H]⁻

10 Se disolvió 2'-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-5-fluor-4'-[[2-(2-fluorofenil)acetil]amino]bifenil-3-carboxilato de etilo (220 mg, 415 μ mol) en THF seco (7,6 ml), se añadió solución de bromuro de metilmagnesio en THF (12 ml, 1,0 M, 12 mmol) y la agitación se continuó durante 18 h a temperatura ambiente. Después se añadió acetato de etilo seguido por solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El precipitado se retiró por filtración, las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (430 mg).

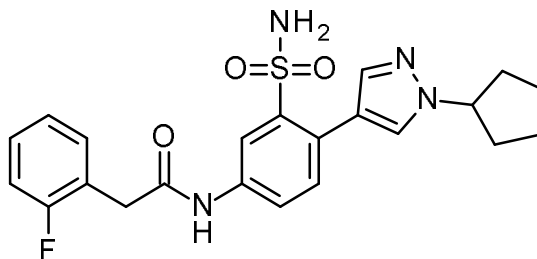
15 Se disolvió *N*-[2-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-3'-fluor-5'-(2-hidroxiopropan-2-il)bifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 485 μ mol) en metanol (1,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (430 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (50,2 mg, 95 % de pureza, 21 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

25 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,01 min; EM (IENneg): m/z = 459 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,43 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,98 - 7,10 (m, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 8H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 348

***N*-[4-(1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



35 Se disolvieron 5-amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida (290 mg, 947 μ mol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (175 mg, 1,14 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (820 μ l, 4,7 mmol) y HATU (576 mg, 1,51 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (210 μ l) a 80 °C durante 2 h. El pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl acuoso 6N. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC

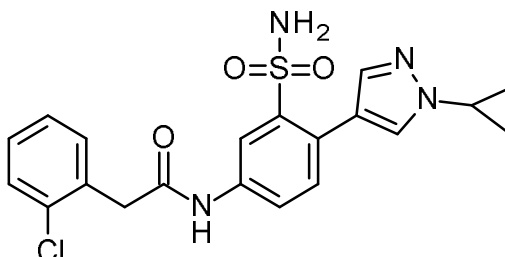
(Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (37,1 mg, 95 % de pureza, 8 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,26 min; EM (IENneg): m/z = 441 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,57 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,63 - 4,79 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 4H), 7,28 - 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 349

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (510 mg, 2,18 mmol) y fluoruro de potasio (139 mg, 2,4 mmol) en DMF seca y desgasificada (30 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, después se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 μ mol). La reacción se calentó durante 2 h a 100 °C. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

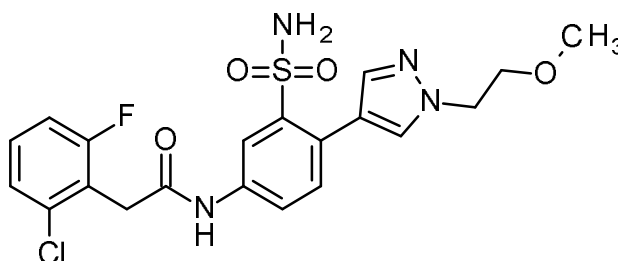
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (560 mg, 1,15 mmol) en metanol (54 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (560 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) y después mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (192 mg, 95 % de pureza, 37 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,96 min; EM (IENneg): m/z = 429 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,10 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 350

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida

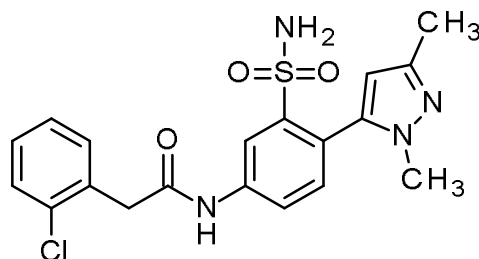


Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (190 mg, 641 μ mol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (145 mg, 769 μ mol), después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (560 μ l, 3,2 mmol) y HATU (390 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (53,8 mg, 99 % de pureza, 18 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,17 min; EM (IENneg): m/z = 465 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,72 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

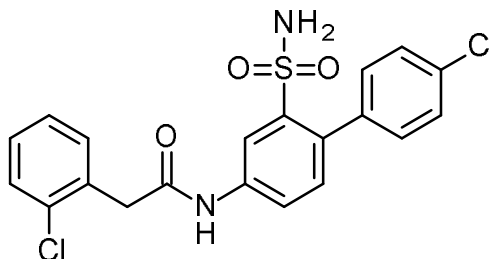
Ejemplo 351

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)bencensulfonamida (200 mg, 751 μ mol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 901 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (620 μ l, 3,8 mmol) y HATU (457 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 5 h. Se añadieron agua y diclorometano y las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoníaco (Biotage, hexano / acetato de etilo) y después se sometió a purificación HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (12,6 mg, 95 % de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,87 min; EM (IENneg): m/z = 417 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 352**2-(2-Clorofenil)-N-(4'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida**

Se disolvieron 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (243 mg, 1,55 mmol) en DMF (50 ml), después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas (0,2 MPa, 50W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para dar 467 mg (82 % de pureza, 97 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,39 min; EM (IENneg): m/z = 461 [M-H]⁻

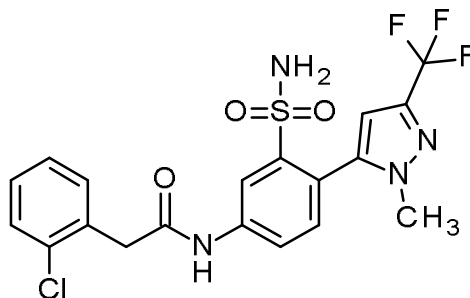
Se disolvió 4'-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (467 mg, 1,01 mmol) en dioxano (4,8 ml) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,14 g, 5,04 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 70 °C. Después la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se suspendió en diclorometano y se filtró nuevamente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (230 mg).

Se disolvió 4-amino-4'-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (110 mg, 254 μ mol) en DMF (1,8 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (52,0 mg, 305 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (210 μ l, 1,3 mmol) y HATU (155 mg, 407 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (150 mg).

Se disolvió N-[4'-cloro-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il]-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 256 μ mol) en diclorometano (1,5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (990 μ l, 13 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (29,8 mg, 95 % de pureza, 25 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,20 min; EM (IENneg): m/z = 432 [M-H]⁻

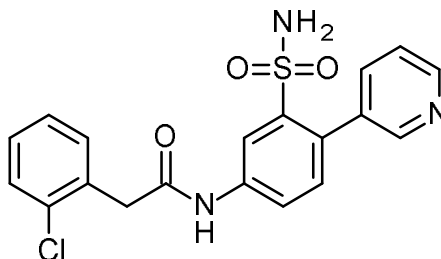
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,89 (s, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 3H), 7,30 - 7,39 (m, 4H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 353**2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**

Se disolvió 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencensulfonamida (300 mg, 937 μ mol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (192 mg, 1,12 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (820 μ l, 4,7 mmol) y HATU (570 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después acetronitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (28,2 mg, 99 % de pureza, 6 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENneg): m/z = 471 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,59 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 354**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

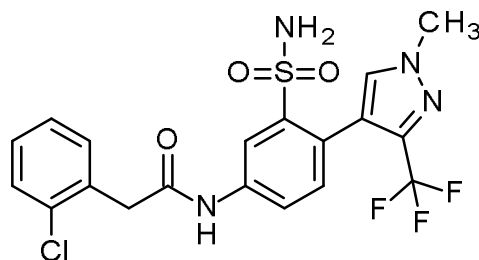
Se disolvieron N-[4-bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 451 μ mol) y ácido piridin-3-ilborónico (83,2 mg, 677 μ mol) en DMF (10 ml), después se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (47,7 mg, 67,7 μ mol). La reacción se calentó durante 30 minutos a 120 °C en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (740 mg).

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(piridin-3-il)fenil]acetamida (347 mg, 628 μ mol) en diclorometano (5,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml, 65 mmol). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetronitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (49,6 mg, 95 % de pureza, 19 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,85 min; EM (IENneg): m/z = 400 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 - 8,59 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 355**2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**



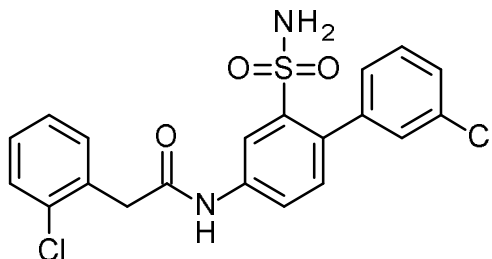
Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 μ mol) y ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]borónico (169 mg, 872 μ mol) en *n*-propanol (8,0 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 μ mol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (540 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (250 mg).

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenilacetamida (250 mg, 474 μ mol) en metanol (4,9 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (130 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (3,60 mg, 98 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,20 min; EM (IENneg): m/z = 471 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 356

2-(2-Clorofenil)-*N*-(3'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (243 mg, 1,55 mmol) en DMF (20 ml), después se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas (0,2 MPa, 50W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo/ hexano) para dar 702 mg.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,39 min; EM (IENneg): m/z = 461 [M-H]⁻

Se disolvió 3'-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (470 mg, 1,02 mmol) en dioxano (4,9 ml) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (1,15 g, 5,08 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a 70 °C. Después la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se suspendió en diclorometano y se filtró nuevamente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (652 mg).

Se disolvió 4-amino-3'-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (200 mg, 60 % de pureza, 277 μ mol) en DMF (2,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (56,7 mg, 333 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (230 μ l, 1,4 mmol) y HATU (169 mg, 443 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (170 mg).

Se disolvió *N*-(3'-cloro-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il)-2-(2-clorofenil)acetamida (170 mg, 290 μ mol) en diclorometano (1,5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con tolueno. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (22,6 mg, 95 % de pureza, 17 % de rendimiento

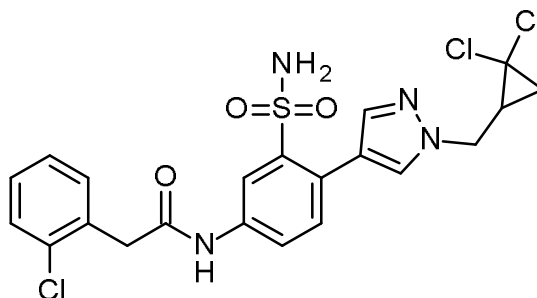
al cabo de 4 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,15 min; EM (IENneg): m/z = 433 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

5 Ejemplo 357

2-(2-Clorofenil)-N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida (200 mg, 448 μmol) en DMF (3 ml) y se añadieron carbonato de cesio (292 mg, 897 μmol), yoduro de potasio (74,5 mg, 448 μmol) y 2-(bromometil)-1,1-diclorociclopropano (101 mg, 493 μmol). La reacción se agitó durante 18 h a 100 °C. Se añadió la misma cantidad de reactivos y la agitación se continuó durante 24 h a 100 °C. Después se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

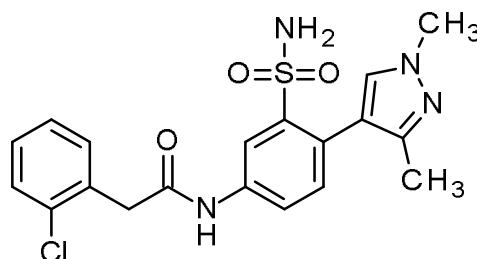
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-{[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil)acetamida (302 mg, 531 μmol) en metanol (4,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (4,4 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (200 μl) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (6,80 mg, 95 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,11 min; EM (IENneg): m/z = 511 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,57 - 1,71 (m, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 358

2-(2-Clorofenil)-N-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil)acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida (250 mg, 939 μmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (192 mg, 1,13 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (820 μl, 4,7 mmol) y HATU (571 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32 % (210 μl). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después, la reacción se neutralizó con HCl 6N y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)), después Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto final (19,6 mg, 90 %

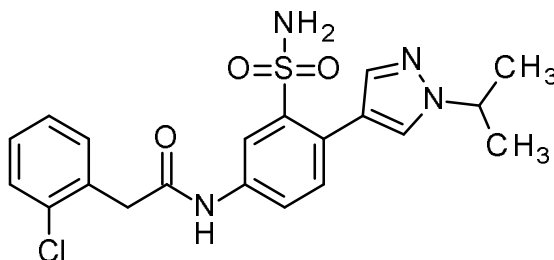
de pureza, 4 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENneg): m/z = 417 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

5 Ejemplo 359

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 2,11 mmol) y 1-(propan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (998 mg, 4,23 mmol) en *n*-propanol (28 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (74,4 mg, 106 μmol), trifenilfosfina (27,7 mg, 106 μmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (3,2 ml, 2,0 M, 6,3 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó durante 1 h a 120 °C en el microondas (0,4 MPa/40 W). Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (700 mg).

Se disolvió 5-nitro-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (700 mg, 2,26 mmol) en THF (230 ml) y metanol (50 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 245 mg, 2,30 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (600 mg).

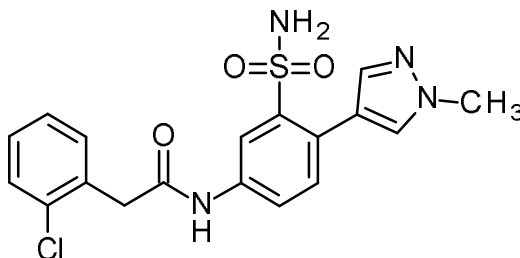
Se disolvió 5-amino-2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (300 mg, 1,07 mmol) en DMF (7,5 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (219 mg, 1,28 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (880 μl, 5,4 mmol) y HATU (651 mg, 1,71 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (66,6 mg, 95 % de pureza, 14 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,27 min; EM (IENneg): m/z = 431 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,45 (d, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

30 Ejemplo 360

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron N-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (900 mg, 1,96 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (490 mg, 2,35 mmol) en DMF (25 ml), después se añadió fluoruro de potasio (251 mg, 4,32 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*tert*-butilfosfin)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (50,1 mg, 98,1 μmol). La reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. La mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el disolvente se retiró a presión reducida. El en bruto se sometió otra vez al procedimiento de reacción descrito precedentemente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (2,39 g).

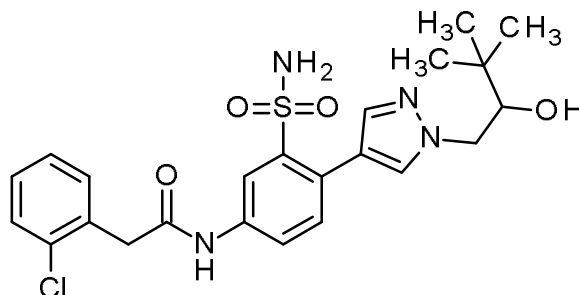
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida (2,39 g, 5,20 mmol) en metanol (80 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (80 ml) a temperatura ambiente. El análisis por UPLC indicó una reacción incompleta, se añadió solución acuosa de amoníaco al 25 % (80 ml) y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, etanol en diclorometano 10 %) seguida por HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (327 mg, 98 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,86 min; EM (IENneg): m/z = 403 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,78 - 3,96 (m, 5H), 7,17 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 361

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida (250 mg, 561 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadieron 2-*tert*-butiloxirano (1,68 g, 16,8 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos en el microondas. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (306 mg).

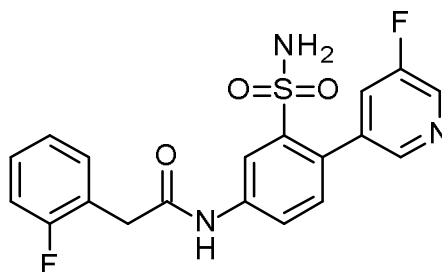
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-{1-[2-hidroxi-3,3-dimetilbutil]-1*H*-pirazol-4-il]fenil]acetamida (306 mg, 560 μ mol) en metanol (5,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (480 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (8,80 mg, 95 % de pureza, 3 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,28 min; EM (IENneg): m/z = 489 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,93 (s, 9H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 3,85 - 3,93 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 362

2-(2-Fluorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (750 mg, 1,70 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (478 mg, 3,39 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (59,7 mg, 84,8 μ mol) y trifenilfosfina (22,2 mg, 84,8 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (970 mg).

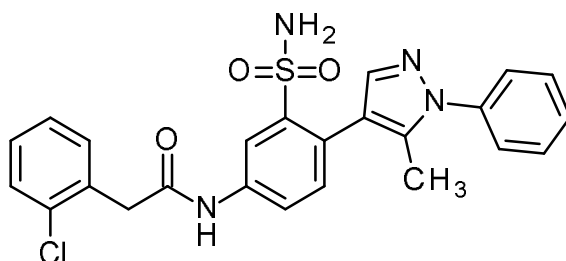
Se disolvió *N*-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (970 mg, 2,12 mmol) en metanol (50 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por UPLC indicó una reacción incompleta, y se añadió solución acuosa de amoníaco al 25 % (50 ml) nuevamente. Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (126 mg, 99 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,83 min; EM (IENneg): m/z = 402 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,80 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 5H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 363

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (170 mg, 583 μ mol) y 5-metil-1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (248 mg, 874 μ mol) en *n*-propanol (7,8 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 μ mol), trifenilfosfina (7,64 mg, 29,1 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (730 μ l, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (210 mg). El grupo protector se retiró parcialmente bajo las condiciones de reacción. La mezcla se sometió a los pasos siguientes.

Se disolvió 2-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencensulfonamida (210 mg, 586 μ mol) en metanol (30 ml) y THF (59 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 63,6 mg, 598 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (190 mg).

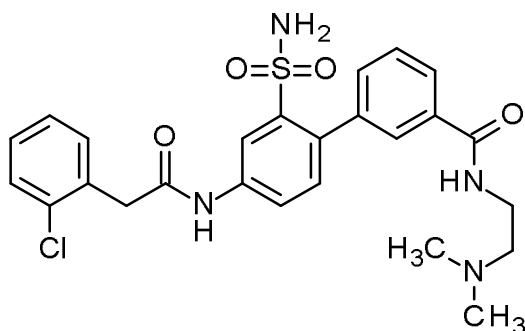
Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida (190 mg, 579 μ mol) en DMF (4,1 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (118 mg, 694 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (500 μ l, 2,9 mmol) y HATU (352 mg, 926 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (130 μ l) a 45 °C hasta haberse completado la desprotección. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (10,0 mg, 95 % de pureza, 3 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,35 min; EM (IENneg): m/z = 479 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,16 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,62 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 364

4'-[[[(2-Clorofenil)acetil]amino]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2'-sulfamoilbifenil-3-carboxamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-((dimetilamino)metiliden)sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 654 μ mol) y *N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (229 mg, 719 μ mol) en *n*-propanol (13 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (23,0 mg, 32,7 μ mol) y trifenilfosfina (8,58 mg, 32,7 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (2,0 ml, 1,0 M, 2,0 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (350 mg).

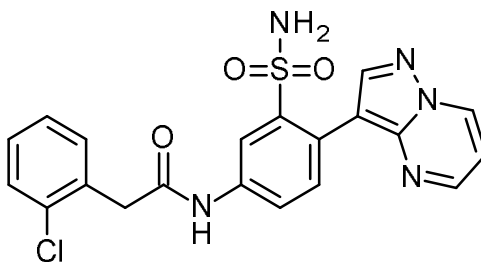
Se disolvió 4'-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2'-[[dimetilamino)metiliden]sulfamoil]bifenil-3-carboxamida (350 mg, 614 μ mol) en metanol (40 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (40 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (19,5 mg, 96 % de pureza, 6 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENneg): m/z = 513 [M-H]⁻

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,20 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 365

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (229 mg, 680 μ mol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (250 mg, 1,02 mmol) en *n*-propanol (9,1 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (23,9 mg, 34,0 μ mol), trifenilfosfina (8,92 mg, 34,0 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (850 μ l, 2,0 M, 1,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se repartió entre diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (260 mg).

Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)bencensulfonamida (260 mg, 694 μ mol) en metanol (30 ml) y THF (70 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 75,4 mg, 708 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)bencensulfonamida (330 mg, 958 μ mol) en DMF (6,7 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (196 mg, 1,15 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (830 μ l, 4,8 mmol) y HATU (583 mg, 1,53 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en

bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (480 mg).

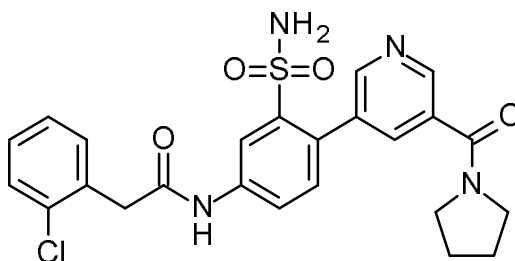
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)fenil]acetamida (450 mg, 905 μ mol) en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (100 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (9,60 mg, 95 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENneg): m/z = 440 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,90 (s, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,51 - 8,61 (m, 1H), 9,11 - 9,21 (m, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 366

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil)fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 μ mol) y pirrolidin-1-il[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]metanona (165 mg, 545 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 μ mol), trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 μ mol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (280 mg).

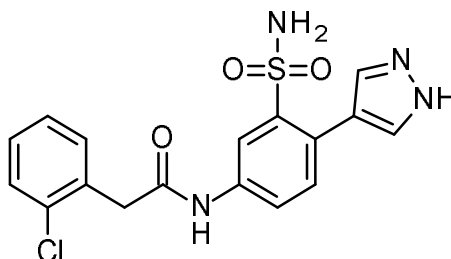
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metiliden]sulfamoil]-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil]acetamida (280 mg, 505 μ mol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (25 ml) a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (67,3 mg, 97 % de pureza, 26 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,89 min; EM (IENneg): m/z = 497 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,73 - 1,99 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 3H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 367

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

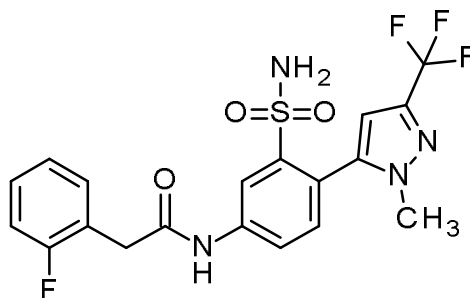


Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil]acetamida (197 mg, 414 μ mol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (950 μ l, 12 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta completarse la reacción. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (30,9 mg, 95 % de pureza, 18 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,89 min; EM (IENneg): m/z = 389 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,88 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 8,11 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 368

5 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvieron 2-cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,04 g, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 μmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 μmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (660 mg).

Se disolvió 2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-5-nitrobencensulfonamida (660 mg, 1,88 mmol) en metanol (30 ml) y THF (30 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5 % de carga, 375 mg, 1,92 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (600 mg). Se observó una desprotección parcial bajo las condiciones de reacción; la mezcla se utilizó en los pasos siguientes.

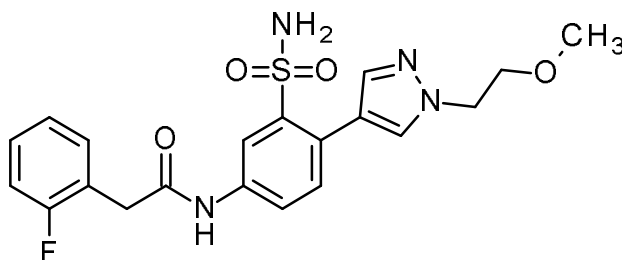
Se disolvió 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencensulfonamida (300 mg, 937 μmol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (173 mg, 1,12 mmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (820 μl, 4,7 mmol) y HATU (570 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida.

El material en bruto se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (1,6 ml) a 80 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (10,2 mg, 95 % de pureza, 2 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENneg): m/z = 455 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 5H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

35 Ejemplo 369

2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida (190 mg, 641 μmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (119 mg, 769 μmol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (560 μl,

3,2 mmol) y HATU (390 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, después se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el

compuesto del título (66,4 mg, 95 % de pureza, 23 % de rendimiento).

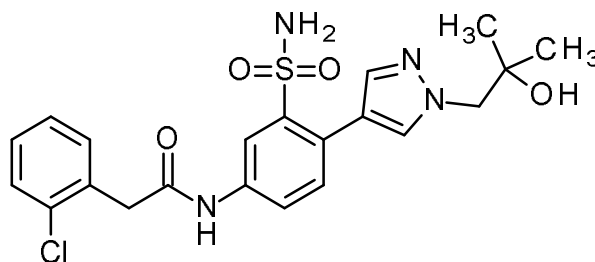
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,96 min; EM (IENneg): m/z = 529 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,14 - 7,25

(m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 370

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida (180 mg, 404 μ mol) en DMF (4 ml), se añadieron 2,2-dimetiloxirano (1,3 ml, 14 mmol) y carbonato de cesio (263 mg, 807 μ mol) y la reacción se calentó durante 30 minutos a 130 °C en el microondas (0,2 MPa / 35W). Después la mezcla se filtró, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (250 mg).

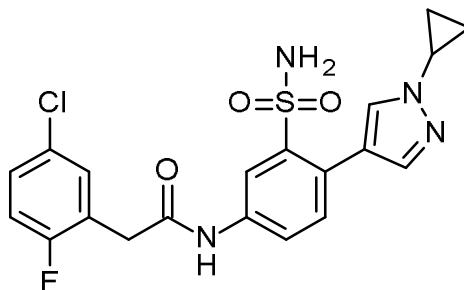
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]fenil]acetamida (250 mg, 483 μ mol) en metanol (5,0 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (270 μ l) a 80 °C hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida, el material en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %), después Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (2,60 mg, 95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,88 min; EM (IENneg): m/z = 461 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 371

2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (200 mg, 600 μ mol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (5-cloro-2-fluorofenil)acético (136 mg, 720 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (520 μ l, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

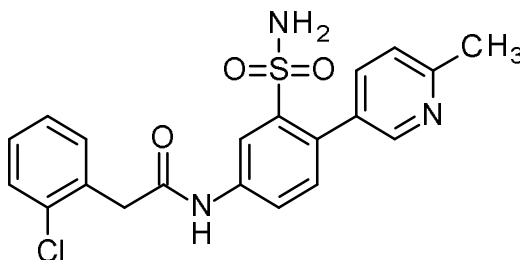
Se disolvió 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (302 mg, 600 μ mol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (5,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió la misma cantidad de

amoníaco y se continuó la agitación hasta completarse la reacción. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (27,6 mg, 96 % de pureza, 10 % de rendimiento al cabo de pasos).

- 5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENeg): m/z = 447 [M-H]⁻
 RMN ¹H (600MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1,03 - 1,08 (m, 2H), 1,13 - 1,19 (m, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 372

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



- 10 Se disolvieron 2-bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida (200 mg, 595 μ mol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (261 mg, 1,19 mmol) en *n*-propanol (55 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,9 mg, 29,7 μ mol), trifenilfosfina (10,8 mg, 29,7 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (890 μ l, 2,0 M, 1,8 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas. Después la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. Se observó desprotección bajo las condiciones de reacción y se utilizó la sulfonamida libre en los pasos siguientes.

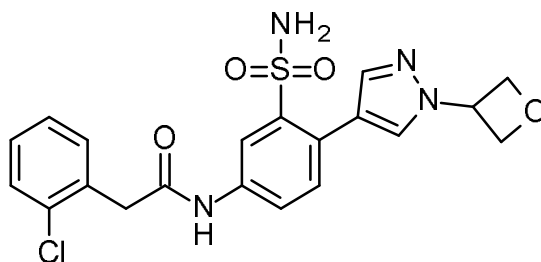
- 15 Se disolvió 2-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitrobencensulfonamida (450 mg, 1,53 mmol) en metanol (70 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 167 mg, 1,56 mmol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (400 mg).

- 20 Se disolvió 5-amino-2-(6-metilpiridin-3-il)bencensulfonamida (200 mg, 760 μ mol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (155 mg, 911 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (630 μ l, 3,8 mmol) y HATU (462 mg, 1,22 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (33,3 mg, 95 % de pureza, 10 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

- 30 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENeg): m/z = 414 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,11 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,20 - 7,39 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 373

- 35 **2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida**



- 40 Se disolvió 2-bromo-5-nitrobencensulfonamida (100 mg, 356 μ mol) y 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (107 mg, 427 μ mol) en *n*-propanol (4,8 ml) y se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,5 mg, 17,8 μ mol), trifenilfosfina (4,67 mg, 17,8 μ mol) y solución acuosa de carbonato de potasio (530 μ l, 2,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 120 °C durante 1 h en el microondas (0,4 MPa/40 W). Después la mezcla se filtró sobre Celite,

el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (120 mg).

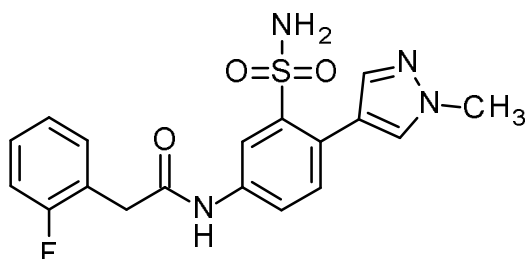
Se disolvió 5-nitro-2-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida (120 mg, 370 μ mol) en THF (37 ml) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10 % de carga, 40,2 mg, 377 μ mol) y el recipiente se evacuó y después se purgó con hidrógeno (0,1 MPa). Se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (110 mg).

Se disolvió 5-amino-2-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencensulfonamida (110 mg, 374 μ mol) en DMF (2,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (76,5 mg, 448 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (330 μ l, 1,9 mmol) y HATU (227 mg, 598 μ mol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (38,6 mg, 95 % de pureza, 22 % de rendimiento al cabo de 3 pasos).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,09 min; EM (IENneg): m/z = 445 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,88 (s, 2H), 4,86 - 5,00 (m, 4H), 5,54 - 5,68 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,27 - 8,35 (m, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 374

2-(2-Fluorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

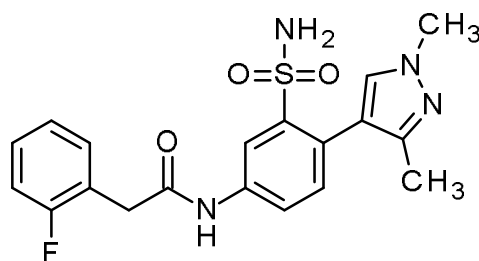


Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida (200 mg, 793 μ mol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (147 mg, 951 μ mol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (350 μ l, 4,0 mmol) y HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100x30 mm, acetónitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (75,6 mg, 95 % de pureza, 23 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,90 min; EM (IENneg): m/z = 387 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,76 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 - 7,27 (m, 4H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 375

N-[4-(1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se usó una mezcla de material de partida (dimetilamino)metileno protegido / desprotegido:

Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)bencensulfonamida (250 mg, 939 μ mol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (174 mg, 1,13 mmol), después se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (820 μ l, 4,7 mmol) y HATU (571 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. Se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió nuevamente en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32 % (0,2 ml) a 80 °C durante 2 h. La mezcla de

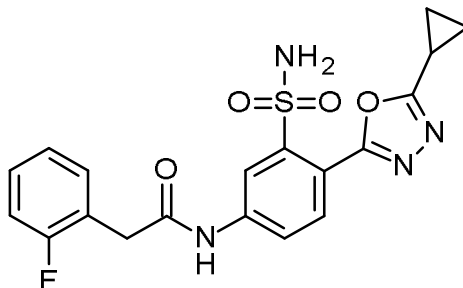
reacción se neutralizó y se añadieron agua y diclorometano. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar el compuesto del título (28,0 mg, 90 % de pureza, 7 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENneg): m/z = 456 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 5H), 6,91 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 376

N-[4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (100 mg, 298 μ mol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (55,2 mg, 358 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (260 μ l, 1,5 mmol) y HATU (227 mg, 596 μ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (290 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

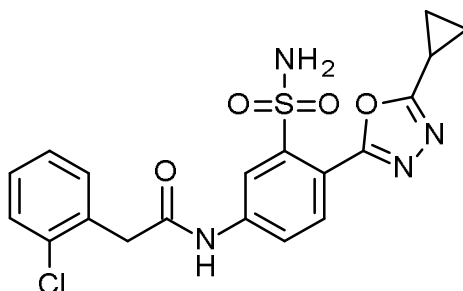
Se disolvió N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (290 mg, 615 μ mol) en metanol (50 ml) y se trató con solución concentrada de amoníaco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el compuesto del título puro se obtuvo después de la purificación por HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (56,8 mg, 98 % de pureza, 22 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,07 - 1,22 (m, 4H), 2,34 (tt, 1H), 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 377

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida (100 mg, 298 μ mol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (61,0 mg, 358 μ mol), después se añadieron N,N-diisopropiletilamina (260 μ l, 1,5 mmol) y HATU (227 mg, 596 μ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió 0,5 eq de todos los reactivos y la agitación se continuó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (340 mg).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

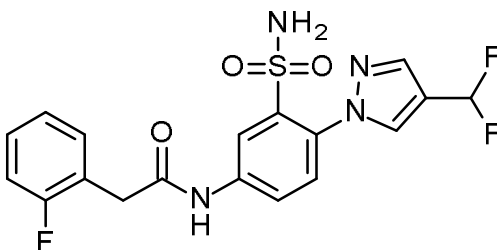
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-[[dimetilamino]metiliden]-sulfamoil]fenil]acetamida (340 mg, 697 μ mol) en metanol (10 ml) y se trató con solución concentrada de amoníaco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto puro se obtuvo después de la purificación por HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (56,6 mg, 93 % de pureza, 17 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,06 - 1,22 (m, 4H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 378

N-{4-[4-(Difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida



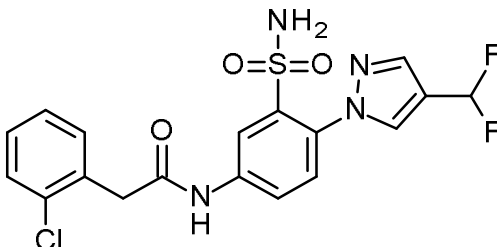
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.3 y GP6.1, se convirtió 2-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[[dimetilamino]metilen]-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,670 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (154 mg, 1,00 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min, EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 379

2-(2-Clorofenil)-*N*-{4-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



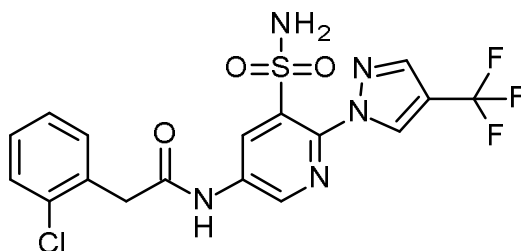
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.3 y GP6.1, se convirtió 2-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[[dimetilamino]metilen]-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,670 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 1,00 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min, EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 380

2-(2-Clorofenil)-*N*-{5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida



Se disolvieron 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida (250 mg, 690 μ mol) y ácido (2-clorofenil)acético (177 mg, 1,03 mmol) en DMF (10 ml) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (600 μ l, 3,4 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (310 μ l, 1,0 mmol) en forma sucesiva. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (400 mg).

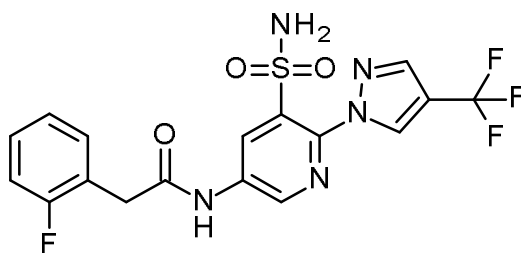
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-5-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il]acetamida (400 mg, 777 μ mol) en metanol (37 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40 % (24 μ l, 1,9 mmol) durante 1 h a 50 °C. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) para dar 3,8 mg del compuesto del título (95 % de pureza, 1 % de rendimiento al cabo de 2 pasos).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,95 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 381

2-(2-Fluorofenil)-*N*-[5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il]acetamida



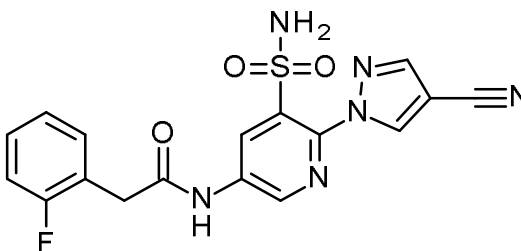
El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al Ejemplo 380 comenzando a partir de 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-sulfonamida (250 mg, 690 μ mol) en 2 pasos después de la purificación por HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (12,8 mg, 90 % de pureza, 4 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 444 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,85 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 382

N-[6-(4-Ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida en bruto (200 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (145 mg, 0,94 mmol) sin purificación de intermediarios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex

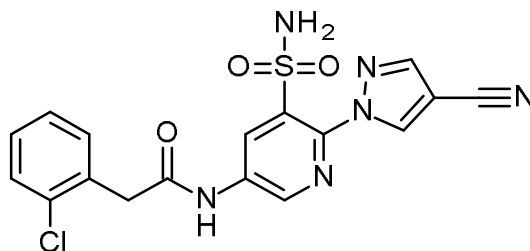
C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (13 mg, 0,0325 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min, EM (IENpos): m/z = 401 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,63 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 383

2-(2-Clorofenil)-N-[6-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



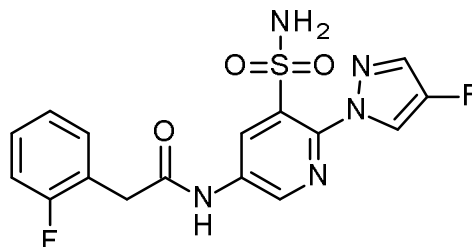
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida en bruto (55 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (41 mg, 0,26 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no siendo necesario purificarse adicionalmente (20,5 mg, 0,0492 mmol, 9 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min, EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

Ejemplo 384

2-(2-Fluorofenil)-N-[6-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



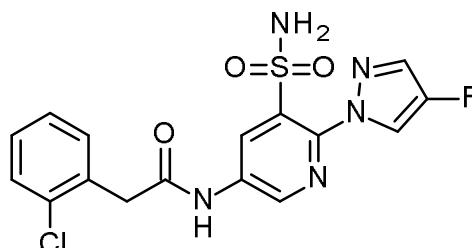
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida en bruto (150 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (111 mg, 0,72 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (24 mg, 0,061 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min, EM (IENpos): m/z = 394 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 385

2-(2-Clorofenil)-N-[6-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



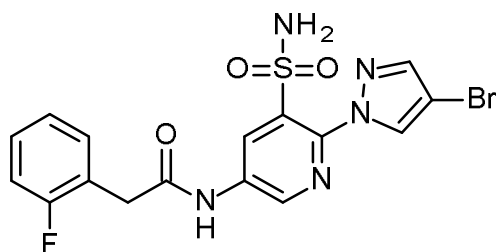
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(4-flúor-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida en bruto (150 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (123 mg, 0,72 mmol) sin purificación de intermediarios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (25 mg, 0,061 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min, EM (IENpos): m/z = 410 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ejemplo 386

N-[6-(4-Bromo-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida



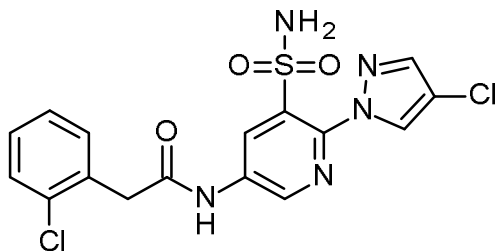
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida en bruto (84 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (50,5 mg, 0,33 mmol) sin purificación de intermediarios en el compuesto del título. El producto deseado precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no siendo necesario purificarse adicionalmente (14 mg, 0,0308 mmol, 12 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min, EM (IENpos): m/z = 454/456 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 387

2-(2-Clorofenil)-*N*-[6-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



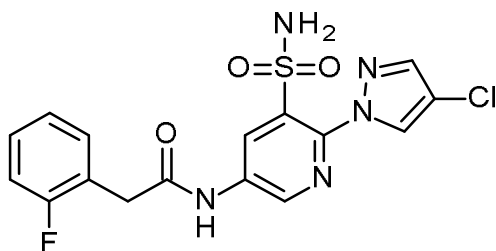
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida en bruto (100 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (77,8 mg, 0,46 mmol) sin purificación de intermediarios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no siendo necesario purificarse adicionalmente (38 mg, 0,0891 mmol, 27 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min, EM (IENpos): m/z = 426 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 388

N-[6-(4-Cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida



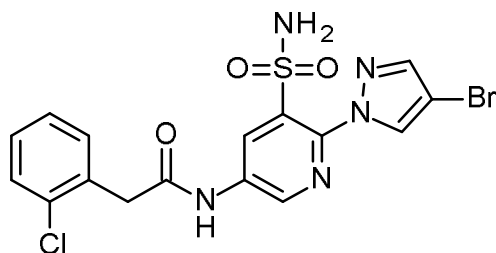
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-yl)-N-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida en bruto (100 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (70 mg, 0,46 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no siendo necesario purificarse adicionalmente (8 mg, 0,0195 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min, EM (IENpos): m/z = 410 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 389

N-[6-(4-Bromo-1H-pirazol-1-yl)-5-sulfamoylpyridin-3-yl]-2-(2-clorofenil)acetamida



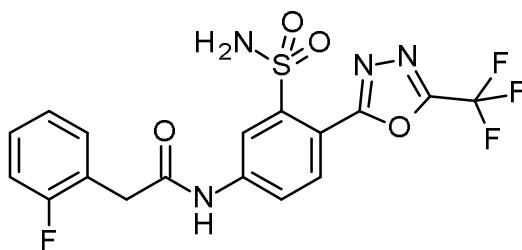
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, se convirtió 5-amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-yl)-N-[(dimetilamino)metilen]piridin-3-sulfonamida en bruto (84 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (55,9 mg, 0,33 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no siendo necesario purificarse adicionalmente (20 mg, 0,0425 mmol, 17 % de rendimiento al cabo de 5 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min, EM (IENpos): m/z = 470/472 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ejemplo 390

2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoyl-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenil}acetamida

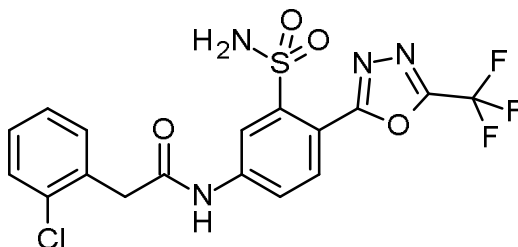


Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoyl]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]fenil}acetamida (268 mg, 451 μmol) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (25 mg, 12 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min

EM (IENpos): m/z = 445 (M+H)⁺

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,85 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

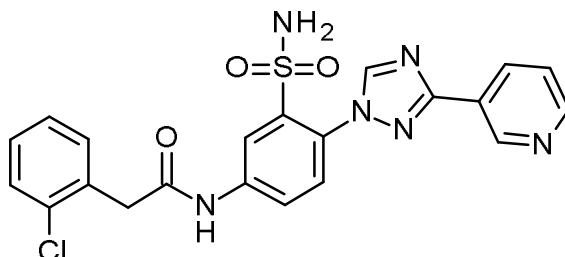
Ejemplo 391**2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida**

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida (276 mg, 451 μ mol) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (23 mg, 11 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min

EM (IENpos): m/z = 461 (M+H)⁺

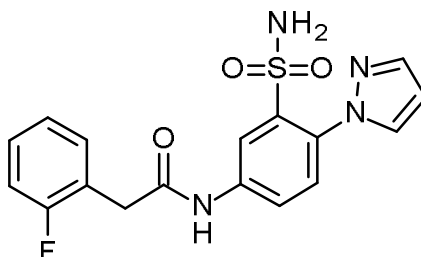
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 392**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina (283 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (197 mg, 1,15 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético) (10 mg, 0,0213 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,48 (dt, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 393**2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 1H-pirazol (66 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (120 mg, 0,78 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (11 mg,

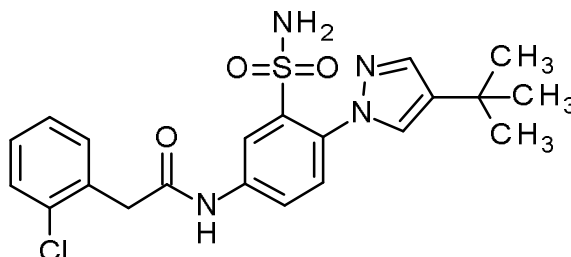
0. 294 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 375 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

5 Ejemplo 394

***N*-[4-(4-*tert*-Butil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-*tert*-butil-1*H*-pirazol (241 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (28 mg, 0,0626 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 447 [M+H]⁺

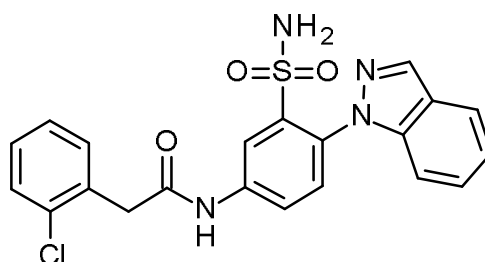
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,27 (s, 9H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 5,52 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 395 y Ejemplo 396

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2*H*-indazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (321 mg, 1,88 mmol) sin purificación de intermedios en los dos compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)).

Ejemplo 395

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



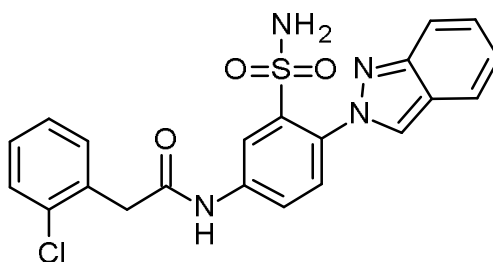
58 mg, 0,132 mmol, 10 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,33 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (ddd, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (dt, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 396

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



14 mg, 0,0318 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 441 [M+H]⁺

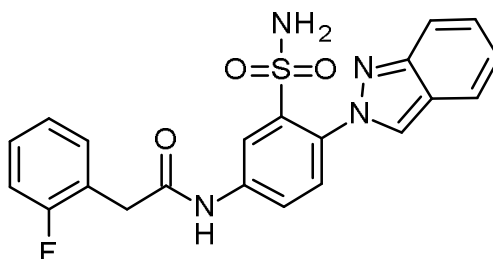
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,14 (ddd, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,64 (s a, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 397 y Ejemplo 398

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2H-indazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (290 mg, 1,88 mmol) sin purificación de intermedios en los dos compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)).

Ejemplo 397

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(2H-indazol-2-yl)-3-sulfamoylphenil]acetamida



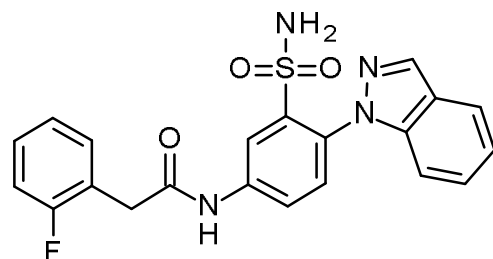
15 mg, 0,0353 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,63 (s a, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 398

2-(4-Fluorofenil)-N-[4-(1H-indazol-1-yl)-3-sulfamoylphenil]acetamida



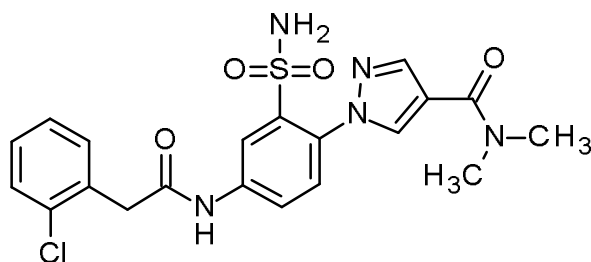
70 mg, 0,0165 mmol, 13 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 425 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 399

1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoylphenil-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida



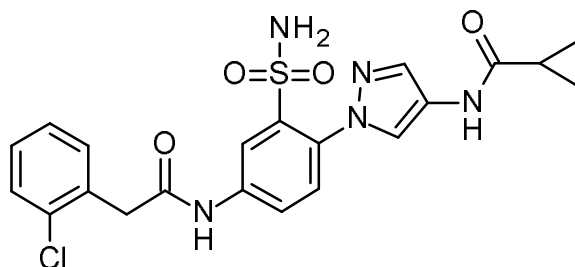
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (270 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (35 mg, 0,0758 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 462 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,97 (s a, 3H), 3,18 (s a, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 400

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoylphenyl]-1*H*-pirazol-4-yl]ciclopropanecarboxamida



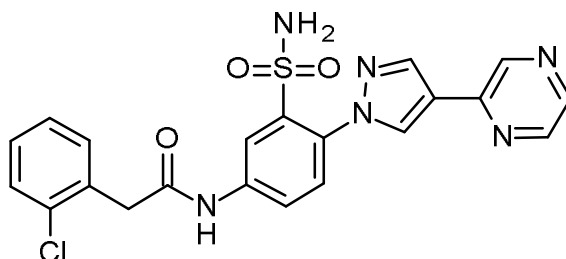
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N*-(1*H*-pirazol-4-yl)ciclopropanecarboxamida (293 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (44 mg, 0,0928 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 474 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,76 - 0,82 (m, 4H), 1,72 (quin, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 401

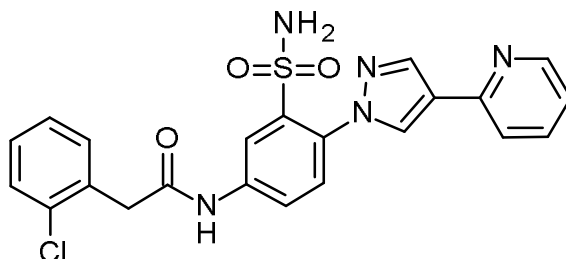
2-(2-Clorofenil)-*N*-(4-[4-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoylphenyl)acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pirazol-4-yl)pirazina (283 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (41 mg, 0,0874 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺

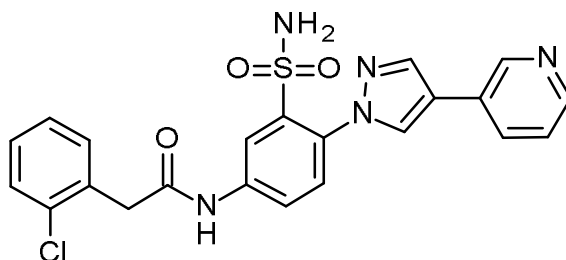
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 402**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pirazol-4-il)piridina (281 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (54 mg, 0,115 mmol, 9 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,91 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺

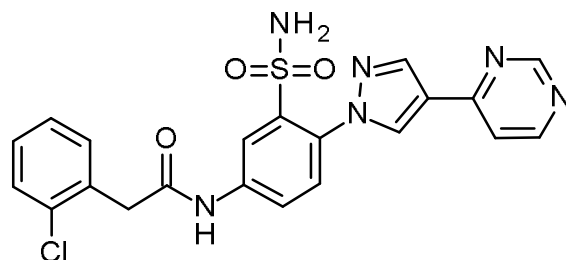
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,24 (ddd, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (ddd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 403**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1*H*-pirazol-4-il)piridina (281 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (20 mg, 0,0427 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,92 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 404**2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidina (142 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (162 mg, 0,95 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico)

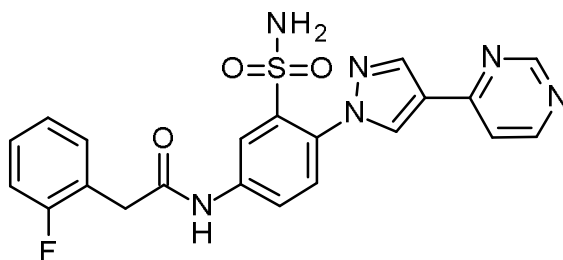
seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (6,1 mg, 0,0130 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 469 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 405

2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1H-pirazol-4-il)pirimidina (142 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (146 mg, 0,95 mmol) sin purificación de intermediarios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (7,3 mg, 0,0161 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

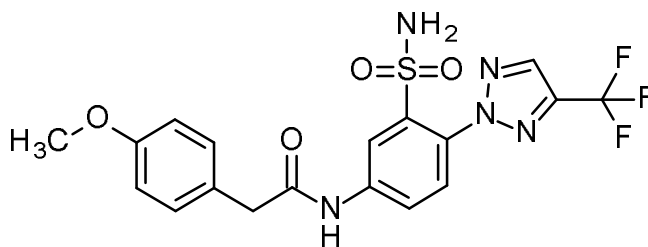
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 6,50 - 8,00 (very ancho peak en the baseline, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplos 406 y 407

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.3, se convirtió una mezcla regioisomérica de N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida, N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (159 mg, 0,404 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (99,8 mg, 0,60 mmol) sin purificación de intermediarios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)).

Ejemplo 406

2-(4-Metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



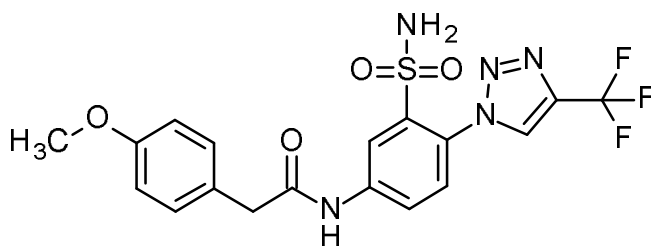
17 mg, 0,0373 mmol, 9 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,99 min; EM (IENneg): m/z = 454 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,64 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (s a, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 407

2-(4-Metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida



48 mg, 0,105 mmol, 26 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,81 min; EM (IENneg): m/z = 454 [M-H]⁻

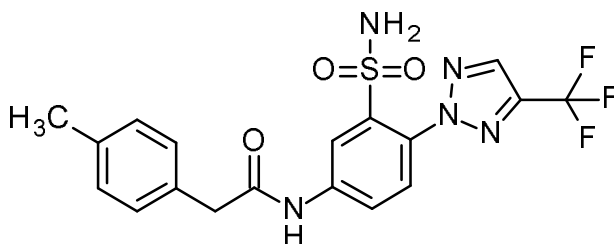
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (s a, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplos 408 y 409

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.3, se convirtió una mezcla regioisomérica de *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida, *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (159 mg, 0,404 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (90,1 mg, 0,60 mmol) sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)).

Ejemplo 408

2-(4-Metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



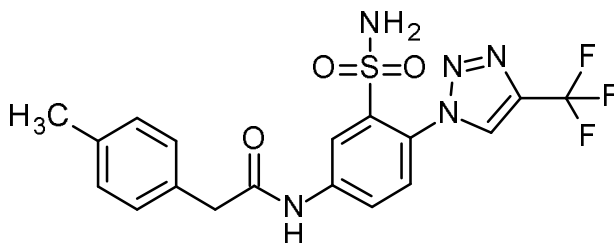
12,4 mg, 0,0282 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 98 % de pureza, después de la purificación adicional mediante otra corrida de HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μm 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico)

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,19 min; EM (IENneg): m/z = 438 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 409

2-(4-Metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida

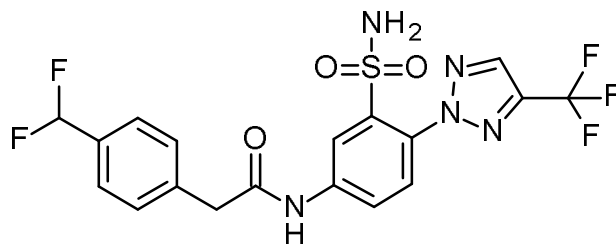


22,3 mg, 0,0507 mmol, 13 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 98 % de pureza

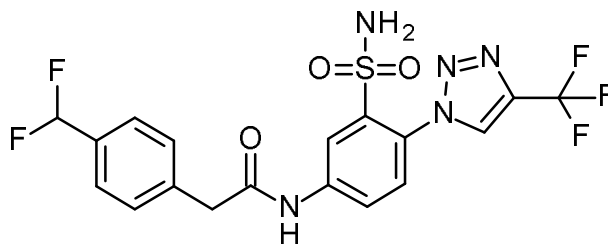
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENneg): m/z = 438 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62 (s a, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

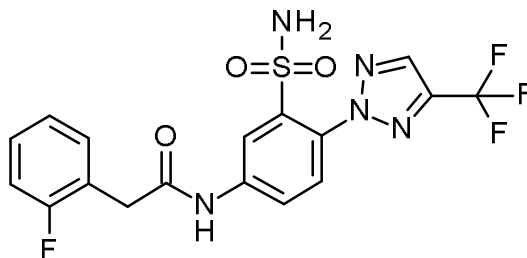
Ejemplo 410

2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida

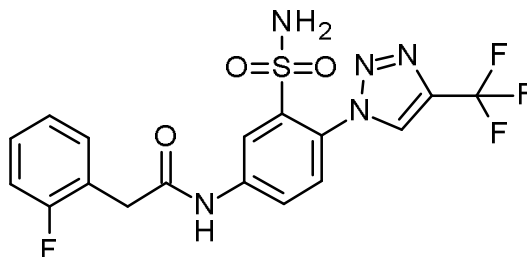
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida (48 mg, 0,123 mmol), y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (36,5 mg, 0,20 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título el cual precipitó de la mezcla de reacción después del último paso (15 mg, 0,0316 mmol, 26 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 95 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENneg): m/z = 474 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 411**2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (45 mg, 0,115 mmol), y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (40 mg, 0,22 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (16 mg, 0,0337 mmol, 29 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 98 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,88 min; EM (IENpos): m/z = 476 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,37 - 7,60 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 412**2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida**

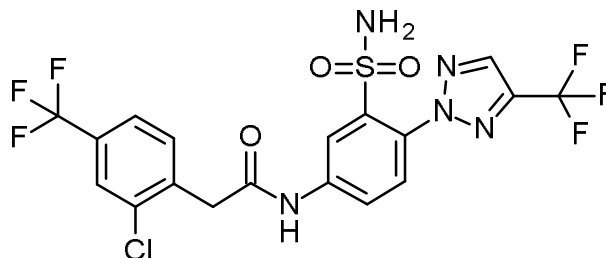
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida (48 mg, 0,123 mmol), y ácido (2-fluorofenil)acético (30,2 mg, 0,20 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (3 mg, 0,00677 mmol, 6 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza).
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENneg): m/z = 442 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,51 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 413**2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (45 mg, 0,115 mmol), y ácido (2-fluorofenil)acético (33,2 mg, 0,22 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (21 mg, 0,0474 mmol, 41 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 444 [M+H]⁺

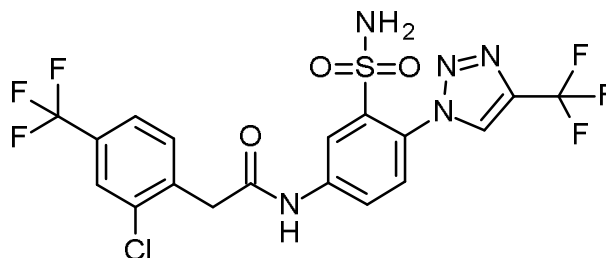
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,57 (s a, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 414**2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida (48 mg, 0,123 mmol), y ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético (46,7 mg, 0,20 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (5 mg, 0,00947 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,29 min; EM (IENneg): m/z = 526 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,46 (s a, 2H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 415**2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida**

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió *N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (45 mg, 0,115 mmol), y ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético (51,4 mg, 0,22 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco

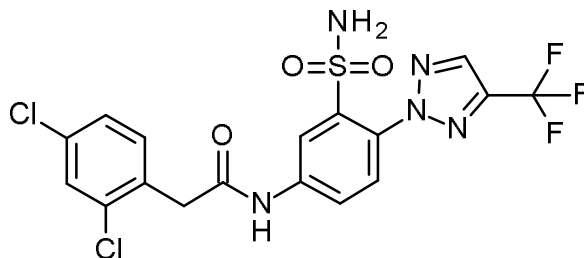
acuoso (32 %)) (17 mg, 0,0322 mmol, 28 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 528 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,57 (s a, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

5 Ejemplo 416

2-(2,4-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



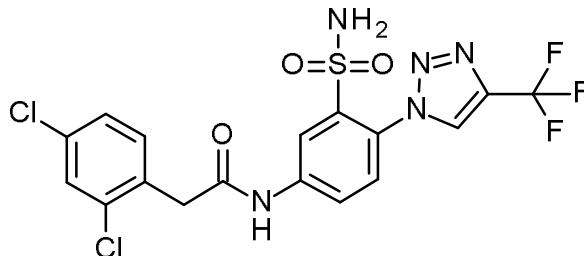
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida (48 mg, 0,123 mmol), y ácido (2,4-diclorofenil)acético (40,2 mg, 0,20 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título el cual precipitó de la mezcla de reacción después del último paso (26 mg, 0,0526 mmol, 43 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENneg): m/z = 492 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

15 Ejemplo 417

2-(2,4-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida



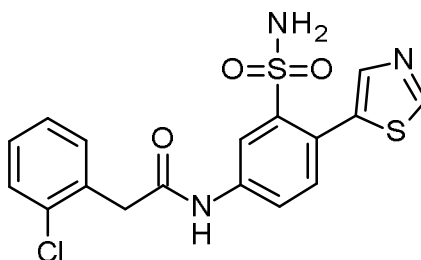
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, se convirtió N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida (45 mg, 0,115 mmol), y ácido (2,4-diclorofenil)acético (44,1 mg, 0,22 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)) (17 mg, 0,0344 mmol, 30 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 494 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,53 - 7,71 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

25 Ejemplo 418

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-5-il)fenil]acetamida



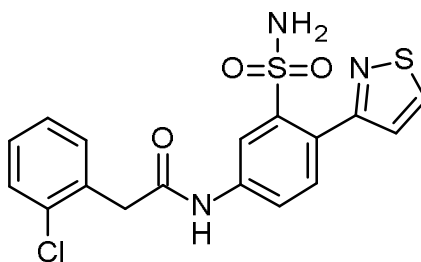
De acuerdo con el procedimiento general GP8.1, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 0,33 mmol) y 5-bromo-1,3-tiazol (97,3 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (5,9 mg, 0,0145 mmol, 4 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 419

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-3-il)fenil]acetamida



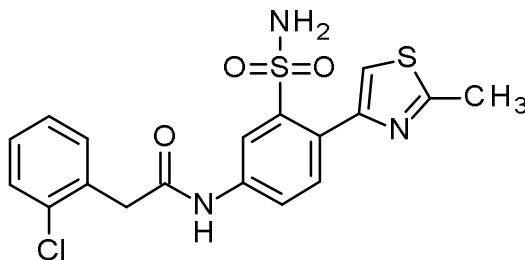
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 3-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (2,9 mg, 0,00711 mmol, 1 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 420

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



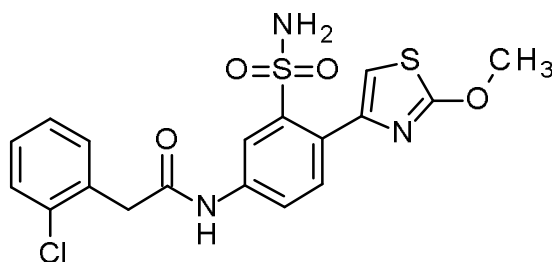
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (19 mg, 0,0450 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,73 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 421

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



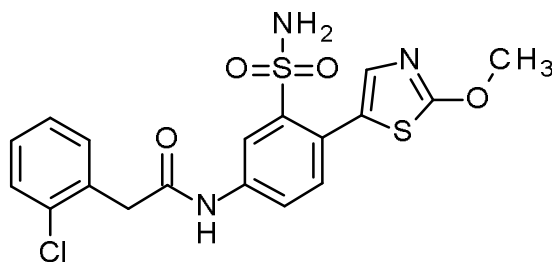
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol (230 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (25 mg, 0,057 mmol, 9 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 438 [M+H]⁺

RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 422

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



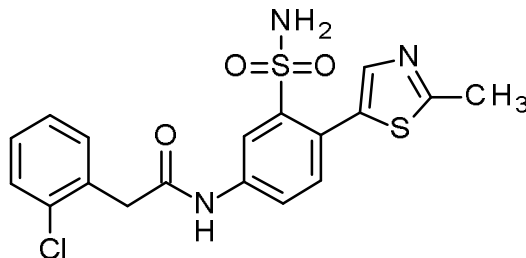
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol (230 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (23 mg, 0,0525 mmol, 8 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 438 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 423

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

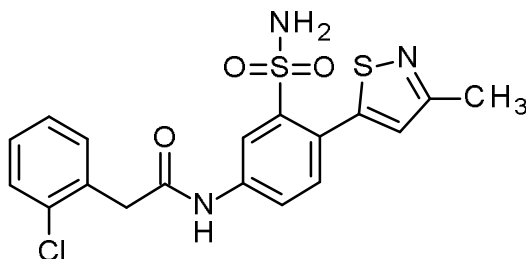


De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (20 mg, 0,0474 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,39 - 7,48 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

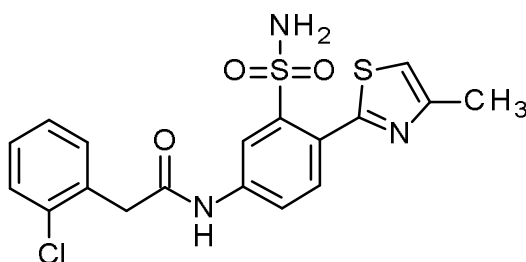
Ejemplo 424

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-3-metil-1,2-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (32 mg, 0,0758 mmol, 12 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

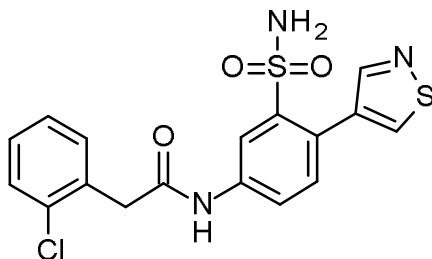
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,45 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 425**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (35 mg, 0,0830 mmol, 13 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,43 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 - 7,78 (m, 3H), 7,99 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 426**2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-4-il)fenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (9 mg, 0,0221 mmol, 3 % de rendimiento, 95 % de pureza).

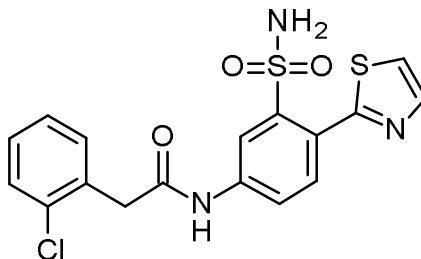
CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,86 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H),

7,85 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 427

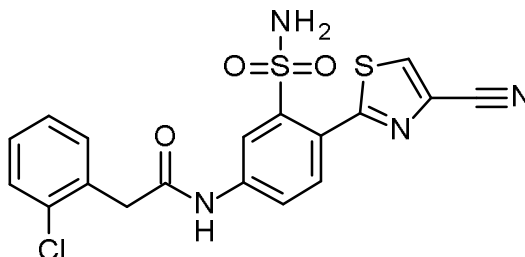
2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida



- 5 De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (6 mg, 0,0147 mmol, 2 % de rendimiento, 95 % de pureza).
- 10 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 428

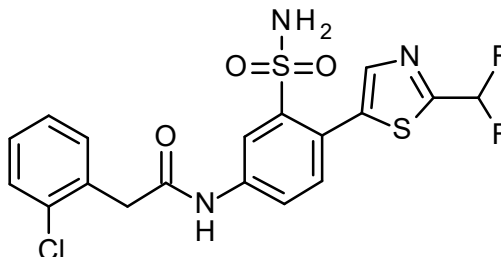
2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



- 15 De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (224 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (5 mg, 0,0116 mmol, 2 % de rendimiento, 95 % de pureza).
- 20 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 429

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[2-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



- 25 De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-(difluorometil)-1,3-tiazol (254 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm,

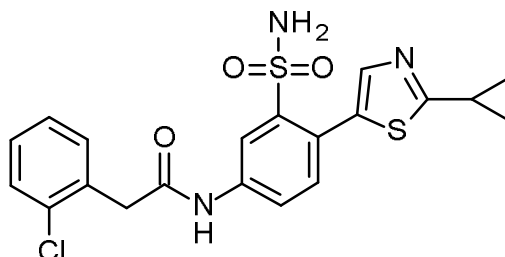
acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (11 mg, 0,0240 mmol, 4 % de rendimiento, 85 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 458 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,38 (tr, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

5 Ejemplo 430

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



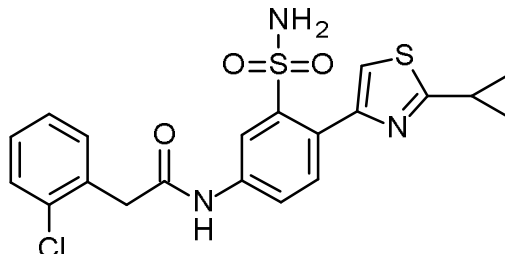
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-ciclopropil-1,3-tiazol (242 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (26 mg, 0,0580 mmol, 9 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,97 - 1,02 (m, 2H), 1,09 - 1,15 (m, 2H), 2,39 (tt, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

15 Ejemplo 431

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



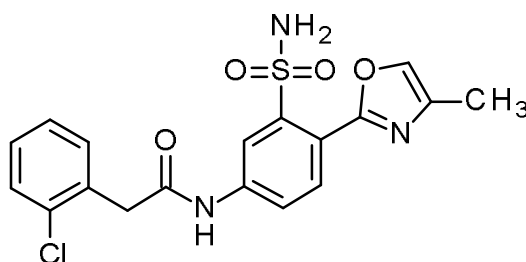
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-ciclopropil-1,3-tiazol (242 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (12 mg, 0,0268 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 448 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,95 - 0,99 (m, 2H), 1,16 - 1,21 (m, 2H), 1H superpuesto con señal de disolvente, 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

25 Ejemplo 432

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-

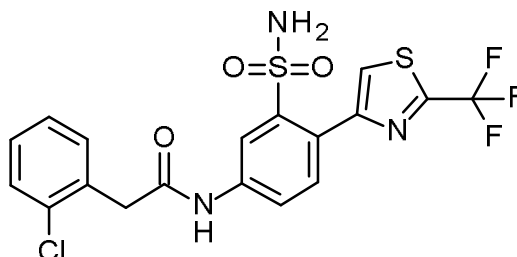
(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y clorhidrato de 4-bromo-2-metil-1,3-oxazol (235 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (1 mg, 0,00246 mmol, 1 % de rendimiento, 80 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 406 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,18 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 433

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}acetamida

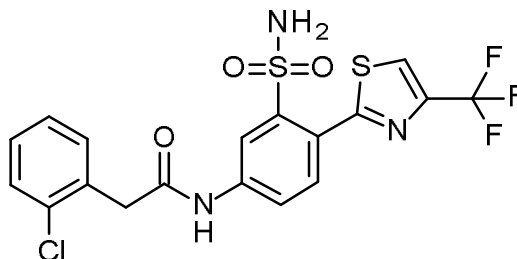


10 De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió N-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (9 mg, 0,0189 mmol, 3 % de rendimiento, 85 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,14 min; EM (ESIneg): m/z = 474 [M-H]⁻
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 434

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}acetamida

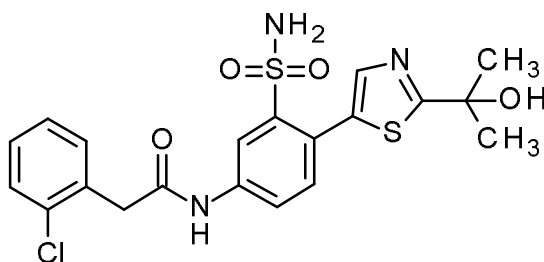


20 De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió N-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (5 mg, 0,0105 mmol, 2 % de rendimiento, 97 % de pureza).

25 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,18 min; EM (IENpos): m/z = 476 [M+H]⁺
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 435

30 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



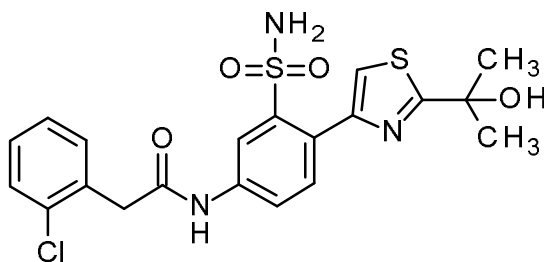
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (25 mg, 0,0537 mmol, 8 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,54 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 4H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 436

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



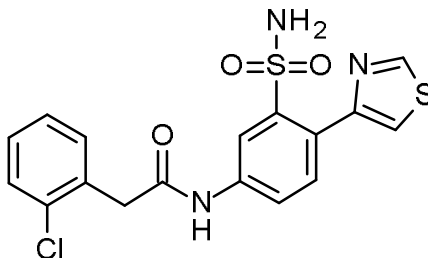
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (42 mg, 0,0901 mmol, 14 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,53 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 437

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]acetamida

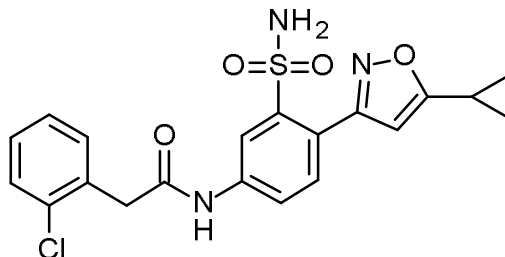


De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (600 mg, 1,31 mmol) y 4-bromo-1,3-tiazol (389 mg, 2,37 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (3 mg, 0,00735 mmol, 1 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

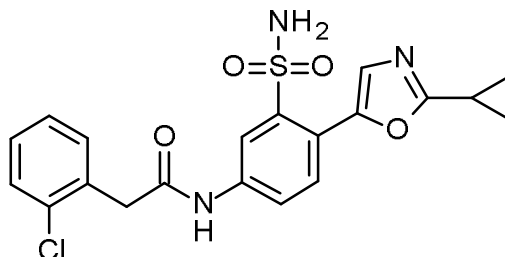
Ejemplo 438

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 3-bromo-5-ciclopropil-1,2-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (12 mg, 0,0427 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

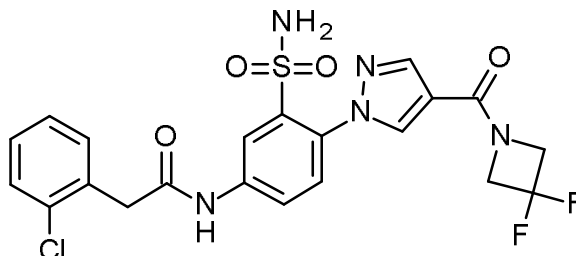
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,79 - 0,85 (m, 2H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 439**2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-ciclopropil-1,3-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, metanol/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (12 mg, 0,0427 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,31 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

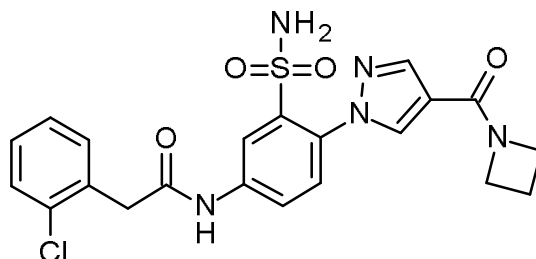
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,98 - 1,10 (m, 4H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 440**2-(2-Clorofenil)-N-[4-{4-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil]acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, se convirtió 1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (51,8 mg, 0,56 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (31 mg, 0,0608 mmol, 28 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 510 [M+H]⁺

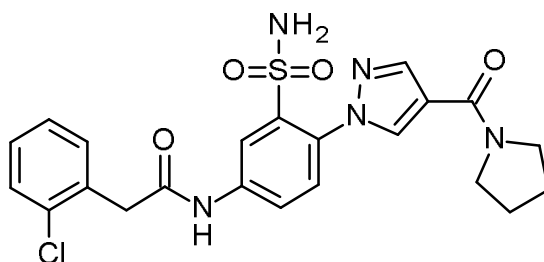
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 4,35 - 4,56 (m, 2H), 4,74 - 5,00 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 441***N*-{4-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, se convirtió 1-(4-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y azetidina (31,8 mg, 0,56 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (17 mg, 0,0359 mmol, 16 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 474 [M+H]⁺

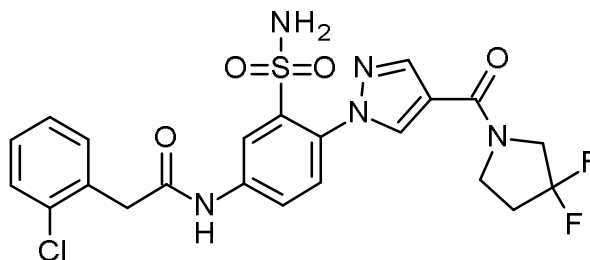
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,24 - 2,32 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,00 (t a, 2H), 4,39 (t a, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 442***N*-{4-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida**

De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, se convirtió 1-(4-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y pirrolidina (39,6 mg, 0,56 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (21 mg, 0,0430 mmol, 20 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 443***N*-{4-[4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida**

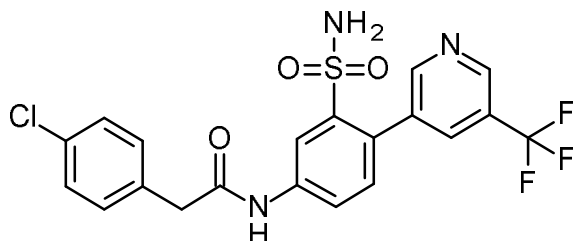
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, se convirtió 1-(4-[[2-(2-clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina (59,7 mg, 0,56 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (31 mg, 0,0592 mmol, 27 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 524 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,70 (t a, 1H), 3,88 (t a, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (t a, 1H), 4,19 (t a, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,62 (t a, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (d a, 1H), 10,81 (s, 1H), 2H probablemente superpuesto con señal de agua

Ejemplo 444

5 2-(4-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

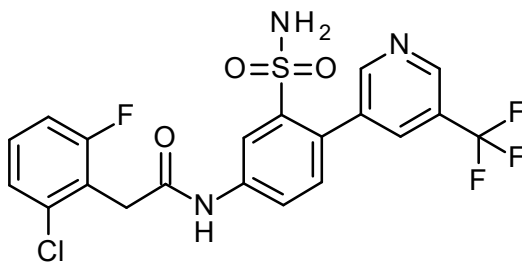


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0275 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 445

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

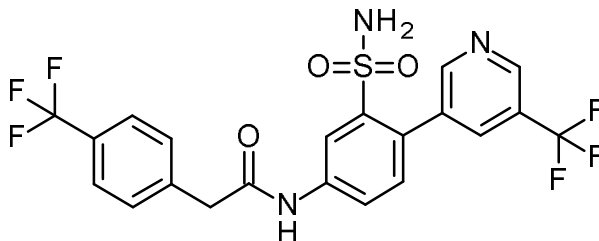


15 De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético en el compuesto del título (18,0 mg, 0,0369 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

Ejemplo 446

N-{3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

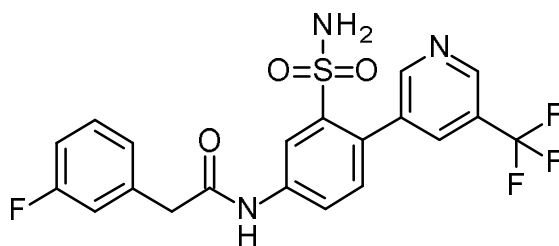


20 De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (10,6 mg, 0,0211 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 504 [M+H]⁺

25 Ejemplo 447

2-(3-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

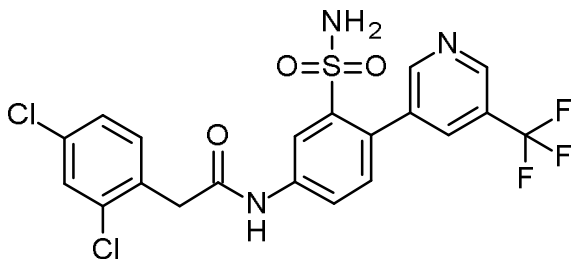


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0457 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 454 [M+H]⁺

Ejemplo 448

2-(2,4-Diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

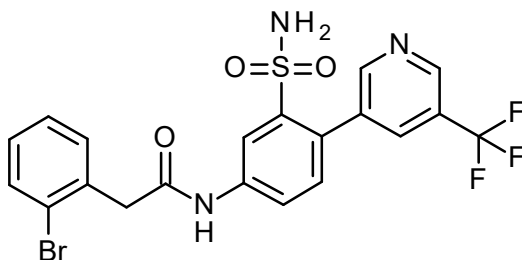


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético en el compuesto del título (15,0 mg, 0,0297 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 504 [M+H]⁺

Ejemplo 449

2-(2-Bromofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

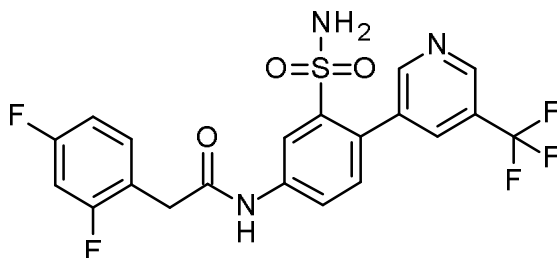


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0251 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 514 [M+H]⁺

Ejemplo 450

2-(2,4-Difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

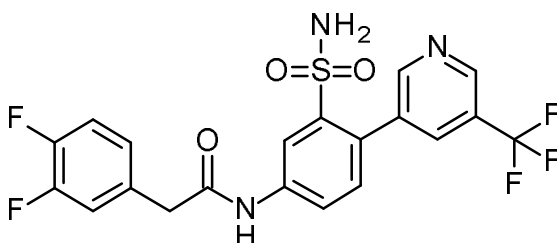


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-difluorofenil)acético en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0295 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,10 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

Ejemplo 451

2-(3,4-Difluorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

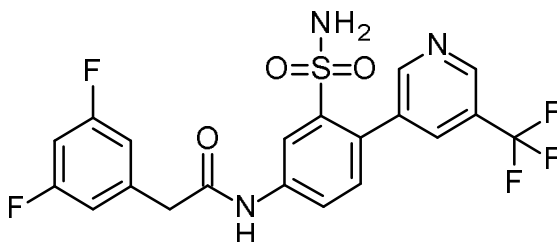


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

Ejemplo 452

2-(3,5-Difluorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

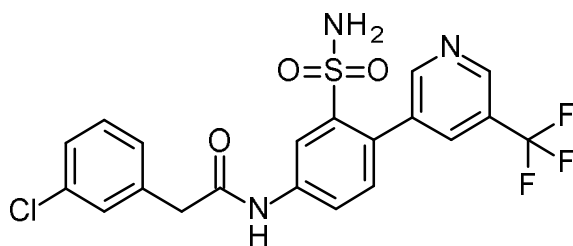


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

Ejemplo 453

2-(3-Clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

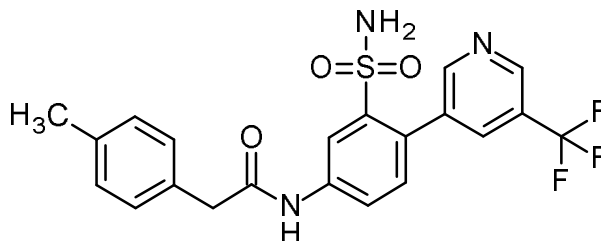


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético en el compuesto del título (7,0 mg, 0,0149 mmol, 7 % de rendimiento, 78 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 454

2-(4-Metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

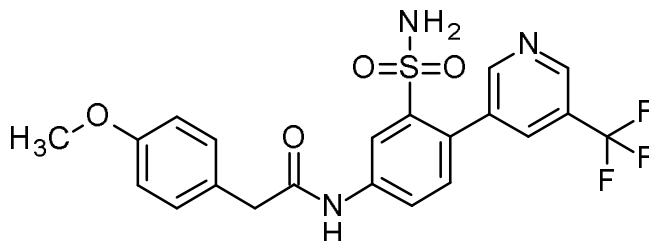


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético en el compuesto del título (13,2 mg, 0,0294 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺

Ejemplo 455

2-(4-Metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

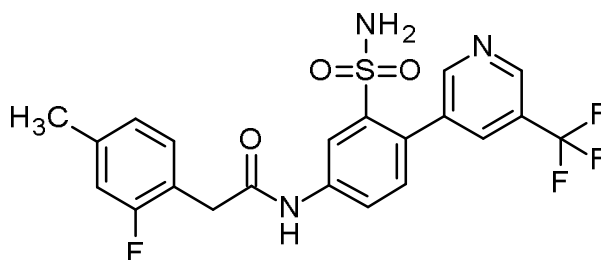


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0385 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 466 [M+H]⁺

Ejemplo 456

2-(2-Fluoro-4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

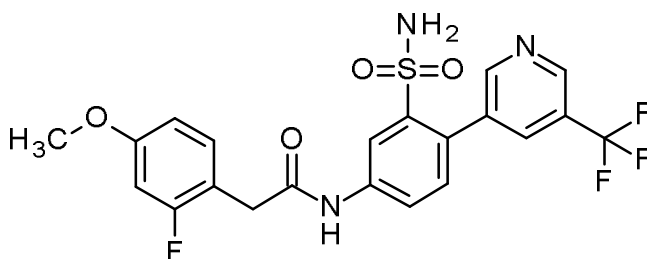


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-flúor-4-metilfenil)acético en el compuesto del título (21,6 mg, 0,0462 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 468 [M+H]⁺

Ejemplo 457

2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

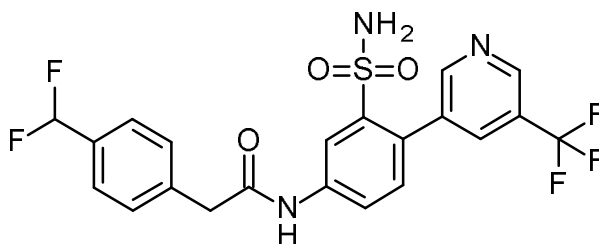


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-flúor-4-metoxifenil)acético en el compuesto del título (23,5 mg, 0,0486 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

Ejemplo 458

2-[4-(Difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

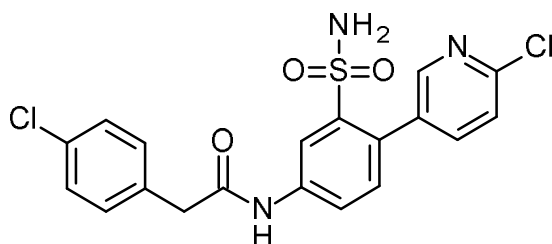


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0352 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 486 [M+H]⁺

Ejemplo 459

2-(4-Clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

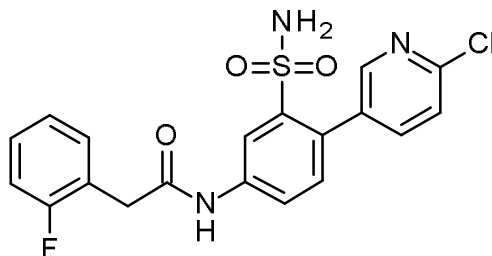


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético en el compuesto del título (14,0 mg, 0,0321 mmol, 15 % de rendimiento, 81 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 460

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

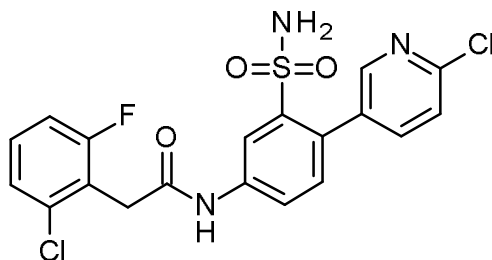


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético en el compuesto del título (15,0 mg, 0,0357 mmol, 17 % de rendimiento, 91 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 420 [M+H]⁺

Ejemplo 461

2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

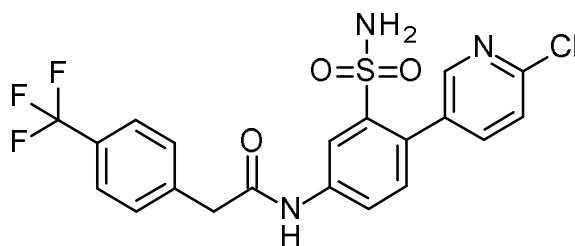


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético en el compuesto del título (10,3 mg, 0,0223 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 454 [M+H]⁺

Ejemplo 462

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

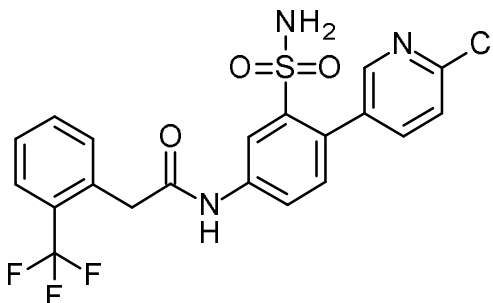


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0268 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 463

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

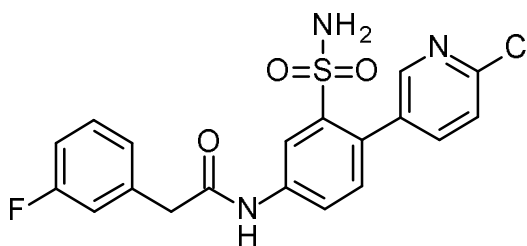


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0426 mmol, 20 % de rendimiento, 76 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,12 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 464

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

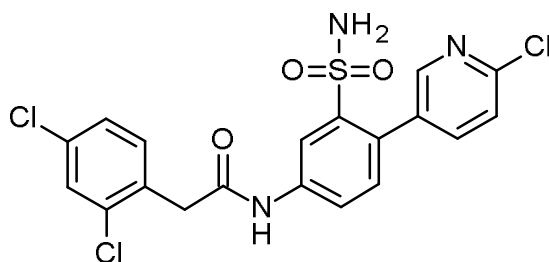


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético en el compuesto del título (13,1 mg, 0,0312 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 420 [M+H]⁺

Ejemplo 465

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

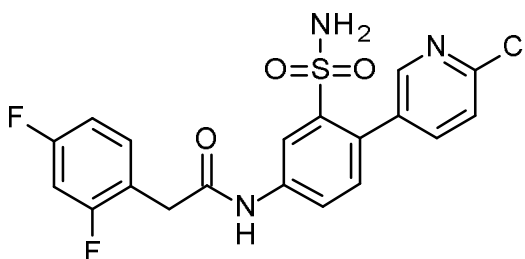


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético en el compuesto del título (13,0 mg, 0,0276 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 470 [M+H]⁺

Ejemplo 466

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida

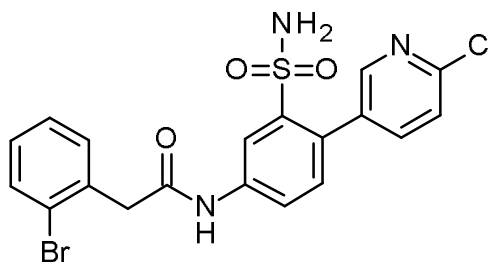


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2,4-difluorofenil)acético en el compuesto del título (13,0 mg, 0,0297 mmol, 14 % de rendimiento, 82 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 438 [M+H]⁺

Ejemplo 467

2-(2-Bromofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

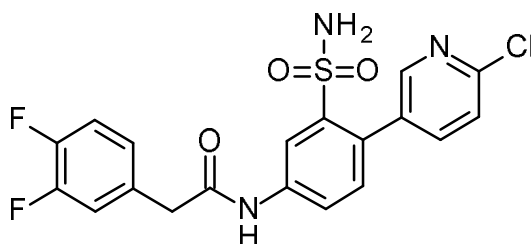


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético en el compuesto del título (18,8 mg, 0,0391 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 480 [M+H]⁺

Ejemplo 468

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

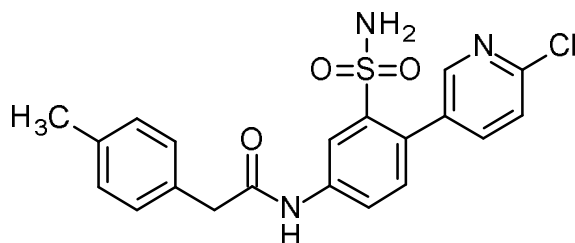


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0317 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 438 [M+H]⁺

Ejemplo 469

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

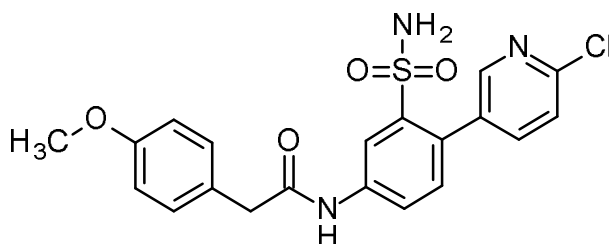


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético en el compuesto del título (9,4 mg, 0,0226 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 416 [M+H]⁺

Ejemplo 470

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

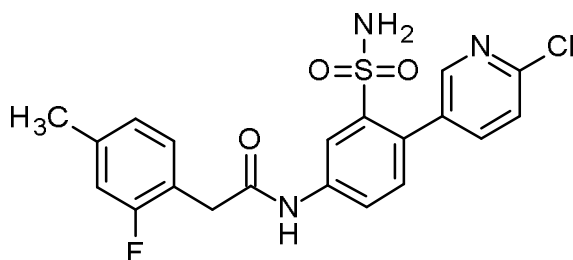


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético en el compuesto del título (18,8 mg, 0,0435 mmol, 21 % de rendimiento, 92 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

Ejemplo 471

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-flúor-4-metilfenil)acetamida

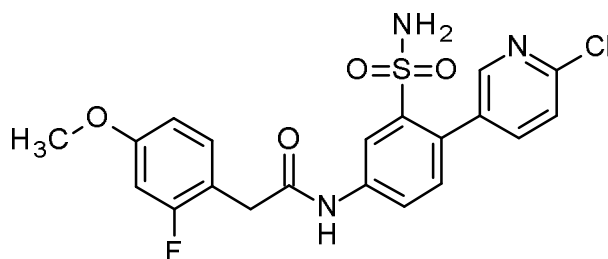


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-flúor-4-metilfenil)acético en el compuesto del título (21,2 mg, 0,0489 mmol, 23 % de rendimiento, 85 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

Ejemplo 472

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-flúor-4-metoxifenil)acetamida

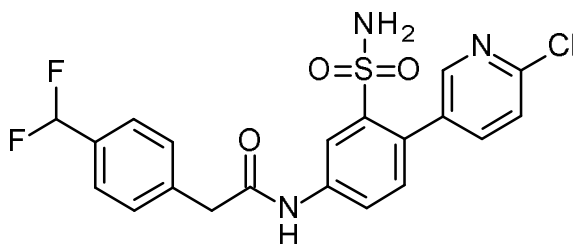


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-flúor-4-metoxifenil)acético en el compuesto del título (15,3 mg, 0,0340 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,04 min; EM (IENpos): m/z = 450 [M+H]⁺

Ejemplo 473

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

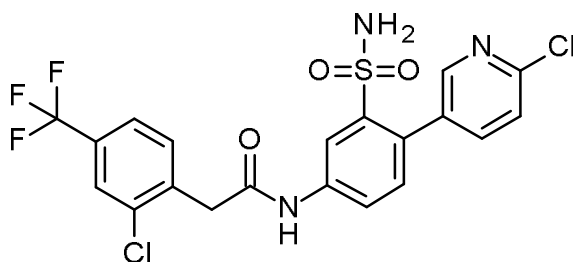


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0279 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,06 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

Ejemplo 474

N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida

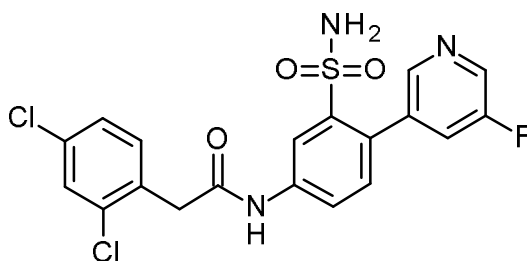


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilen]bencensulfonamida (0,21 mmol) y ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0272 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): $m/z = 504 [M+H]^+$

Ejemplo 475

2-(2,4-Diclorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

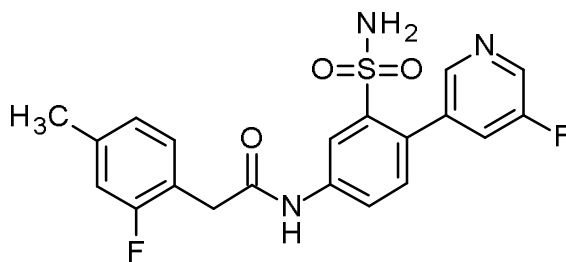


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencensulfonamida (0,25 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético en el compuesto del título (16,0 mg, 0,0352 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

10 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): $m/z = 454 [M+H]^+$

Ejemplo 476

2-(2-Fluoro-4-metilfenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

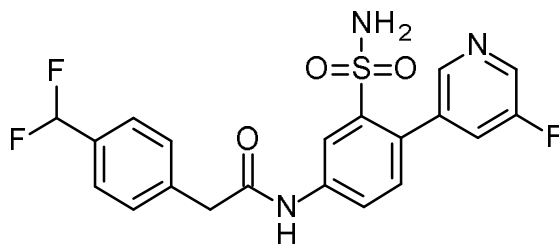


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencensulfonamida (0,25 mmol) y ácido (2-fluor-4-metilfenil)acético en el compuesto del título (42,2 mg, 0,101 mmol, 40 % de rendimiento, 73 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): $m/z = 418 [M+H]^+$

Ejemplo 477

2-[4-(Difluorometil)fenil]-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

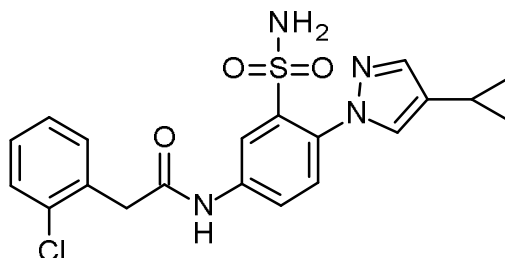


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, se convirtió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilen]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencensulfonamida (0,25 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético en el compuesto del título (27,5 mg, 0,0632 mmol, 25 % de rendimiento, 78 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,00 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

Ejemplo 478

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-ciclopropil-1*H*-pirazol (210 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (1 mg, 0,00232 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,27 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺

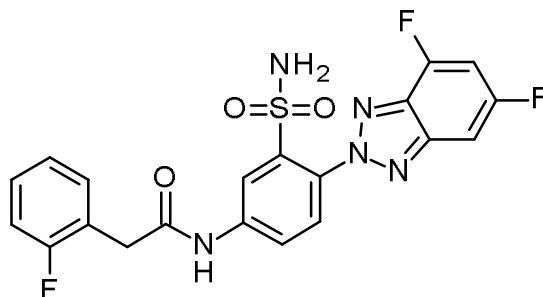
15 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,55 - 0,61 (m, 2H), 0,84 - 0,90 (m, 2H), 1,73 - 1,81 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 479 y Ejemplo 480

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (267 mg, 1,74 mmol) sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 EVO 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)).

Ejemplo 479

N-[4-(4,6-Difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



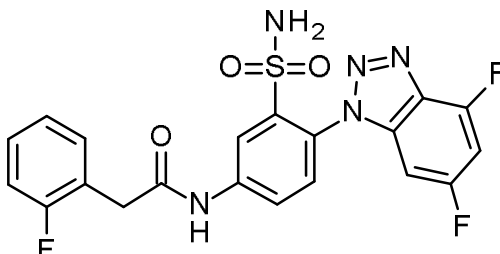
11 mg, 0,0238 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,32 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 480

N-[4-(4,6-Difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



5

6,1 mg, 0,0132 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,22 min; EM (IENpos): m/z = 460 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

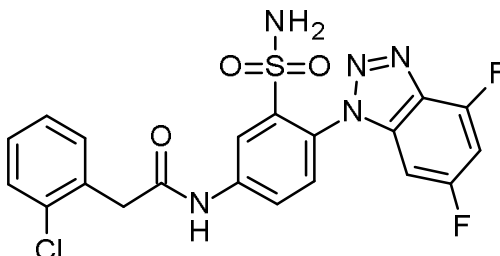
10 Ejemplo 481 y Ejemplo 482

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (296 mg, 1,74 mmol) sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 EVO 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)).

15

Ejemplo 481

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



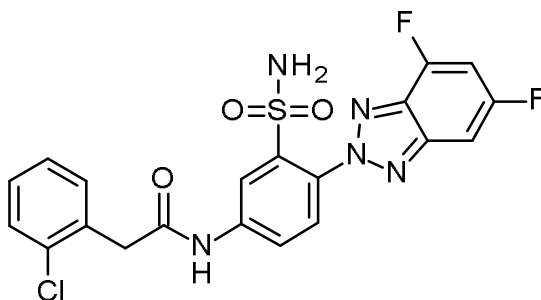
20 10,6 mg, 0,0222 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,28 min; EM (IENpos): m/z = 476 [M-H]⁻

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 482

25 2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



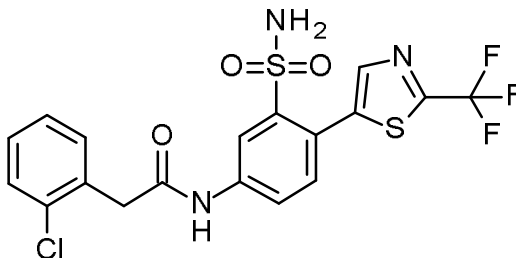
13,1 mg, 0,0274 mmol, 2 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento J): Tr = 1,36 min; EM (IENpos): m/z = 476 [M-H]⁻

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,82 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

5 Ejemplo 483

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (11 mg, 0,0462 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,16 min; EM (IENpos): m/z = 476 [M+H]⁺

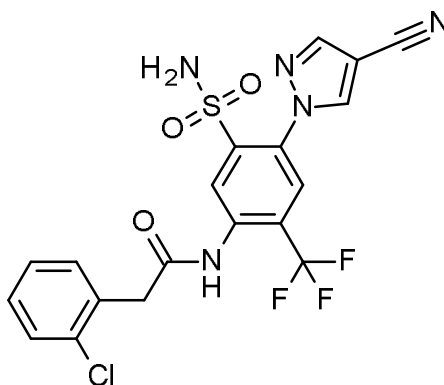
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

15 Ejemplo 484, Ejemplo 485, Ejemplo 486, Ejemplo 487 y Ejemplo 488

A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (200 mg, 0,48 mmol), trifluorometansulfonato de sodio (600 mg, 3,85 mmol) y triflato de cobre (II) (35 mg; 0,10 mmol), en argón, se le añadió acetonitrilo (2 ml). A la mezcla resultante, en agitación vigorosa, se le añadió por goteo hidroperóxido de *tert*-butilo (70 % en peso en agua, 0,53 ml, 3,85 mmol) a lo largo de 30 min por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otras 15 h la mezcla de reacción se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante HPLC para dar los compuestos del título separados.

Ejemplo 484

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



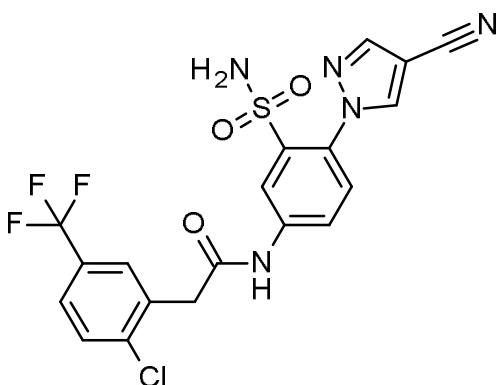
25 0,9 mg, 1 % de rendimiento, 85 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,63 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 485

30 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



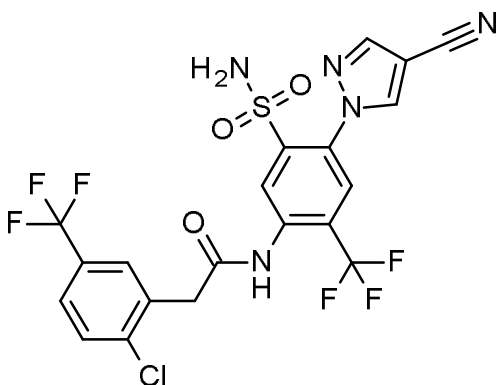
6,5 mg, 2 % de rendimiento, 85 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,64 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 486

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



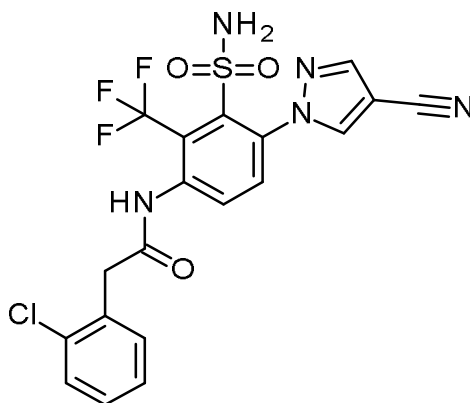
5,0 mg, 2 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,93 min; EM (IENpos): m/z = 552 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

Ejemplo 487

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



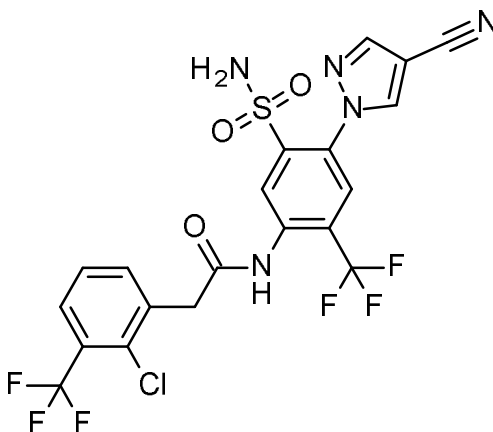
0,7 mg, 1 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,33 min; EM (IENpos): m/z = 484 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo 488

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



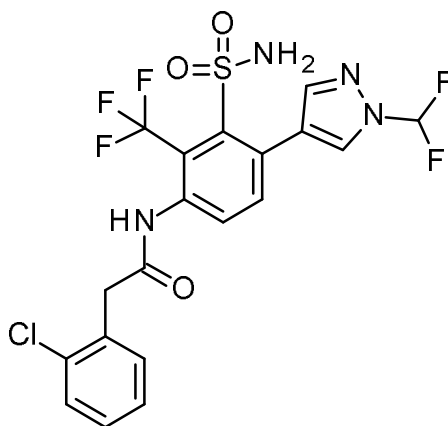
5,3 mg, 2 % de rendimiento, 90 % de pureza
CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,89 min; EM (IENpos): m/z = 552 [M+H]⁺
RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,13 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71(s, 1H).

Ejemplo 489, Ejemplo 490 y Ejemplo 491

A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)acetamida (150 mg, 0,30 mmol), trifluorometansulfonato de sodio (378 mg,
2,42 mmol) y triflato de cobre (II) (22 mg; 0,06 mmol), en argón, se le añadió acetonitrilo (1,5 ml). A la mezcla
resultante, en agitación vigorosa, se le añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H₂O, 0,33 ml,
2,42 mmol) a lo largo de 30 min por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otras 15 h la mezcla
de reacción se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante
HPLC para dar los siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,4 mg, 3,0 % de rendimiento, 95 % de pureza), 2-
[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)acetamida (6,1 mg, 3,2 % de rendimiento, 90 % de pureza), 2-(2-clorofenil)-N-
{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-[[dimetilamino)metilen]sulfamoil}-2-(trifluorometil)fenil)acetamida (5,0 mg, 2,8 %
de rendimiento, 95 % de pureza) y 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)acetamida (2,3 mg, 1,2 % de rendimiento, 90 % de pureza).
Estos intermedios se volvieron a disolver separadamente en metanol (0,5 ml) y se añadió amoníaco acuoso (0,5 ml),
después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces
con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentró al vacío para
dar los compuestos del título.

Ejemplo 489

2-(2-Clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil)acetamida



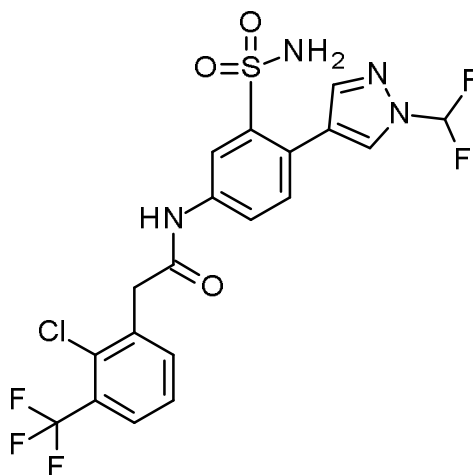
4,3 mg, 3 % de rendimiento, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,64 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 490

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



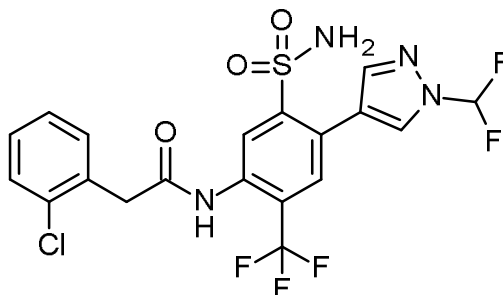
5,0 mg, 3 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,82 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 491

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



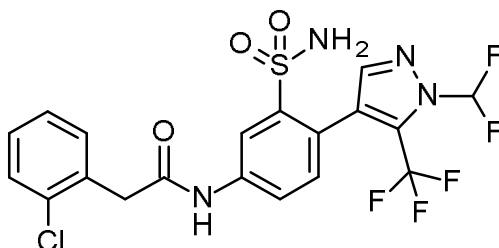
4,6 mg, 3 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,92 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 492

5 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



2,4 mg, 1 % de rendimiento, 80 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,87 min; EM (IENpos): m/z = 509 [M+H]⁺

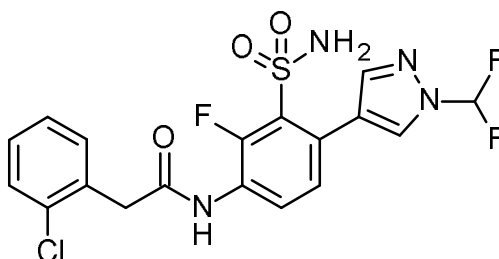
10 RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 493 y Ejemplo 494

En un tubo para presión, a una mezcla de 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
 15 {[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)acetamida (200 mg, 0,40 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (286 mg, 0,81 mmol) se le añadió, en argón, acetonitrilo (2 ml). La mezcla resultante se agitó enérgicamente a 80 °C durante 15 h, después se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar los siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-
 20 {[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-2-fluorofenil)acetamida (18,5 mg, 8,5 % de rendimiento, 95 % de pureza) y 2-(2-clorofenil)-N-(4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-
 {[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-2-fluorofenil)acetamida (4,9 mg, 2,0 % de rendimiento, 85 % de pureza).
 Estos intermedios se volvieron a disolver separadamente en metanol (0,5 ml) y se añadió amoníaco acuoso (0,5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentró al vacío para dar los compuestos del título.

Ejemplo 493

25 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-flúor-3-sulfamoilfenil}acetamida



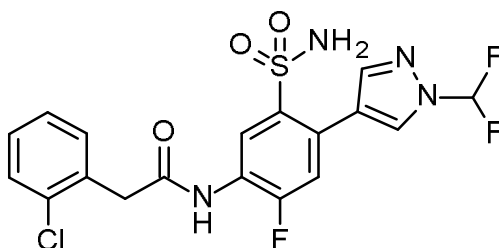
16,1 mg, 8 % de rendimiento, 95 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,41 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

30 RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,95 (bs, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 494

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-flúor-5-sulfamoilfenil}acetamida



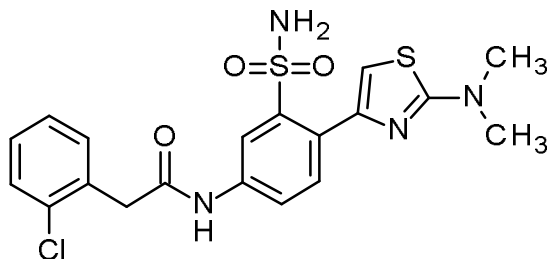
4,1 mg, 2 % de rendimiento, 85 % de pureza

CL-EM (Procedimiento M): Tr = 2,56 min; EM (IENpos): m/z = 459 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 5,62 (bs, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

Ejemplo 495

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



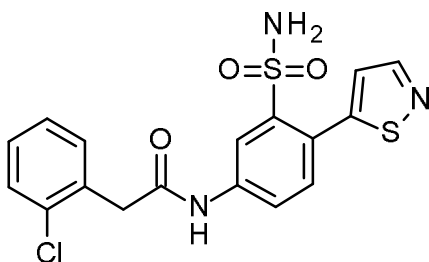
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (30 mg, 0,0665 mmol, 10 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 452 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3,06 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 496

2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-5-il)fenil]acetamida



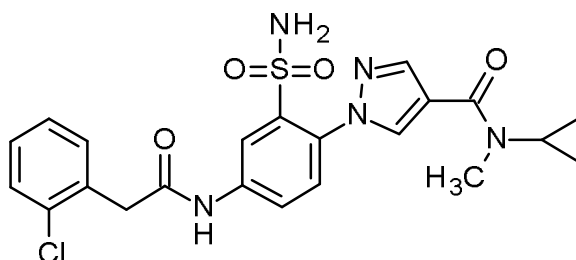
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[[dimetilamino]metilen]-sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μm 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters Fenomenex Kinetex EVO C18 5 μm 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (6,5 mg, 0,0159 mmol, 2 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento I): Tr = 1,25 min; EM (IENpos): m/z = 408 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 497

1-(4-[[2-(2-Clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-*N*-ciclopropil-*N*-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



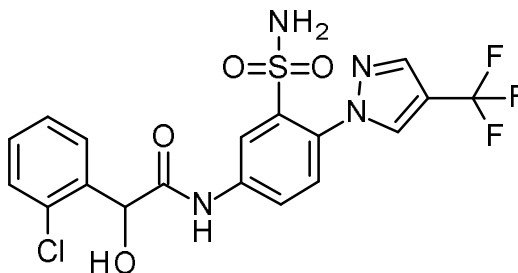
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, se convirtió 1-(4-((2-clorofenil)acetil)amino)-2-sulfamoylphenyl)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y *N*-metilciclopropanamina (39,6 mg, 0,56 mmol) en THF (solamente 0,25 ml) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (2,4 mg, 0,00492 mmol, 2 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,58 - 0,64 (m, 2H), 0,80 - 0,87 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 498

2-(2-Clorofenil)-2-hidroxi-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}etanamida



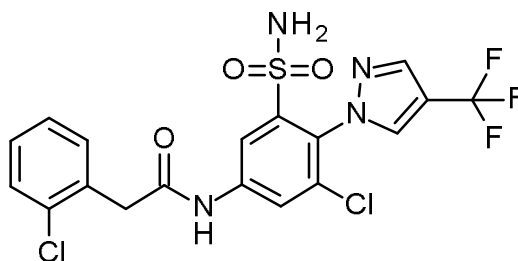
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoyl-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida (160 mg, 0,35 mmol) en etilenglicol (1,2 ml) en un recipiente para microondas sellable y compresible (5 ml) y se añadió hidrato de trifluoroacetato de cobre (II) (151 mg, 0,52 mmol), el recipiente se selló con un septum y el recipiente se calentó a 150 °C durante 12 horas. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ m 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de solución de amoníaco (32 %)) dando el compuesto del título (1,5 mg, 0,003 mmol, 1 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 474 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,53 (d, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 5 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 8,07 (dd, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H)

Ejemplo 499

2-(2-Clorofenil)-N-{3-((dimetilamino)metilen)sulfamoyl-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-((dimetilamino)metilen)sulfamoyl-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

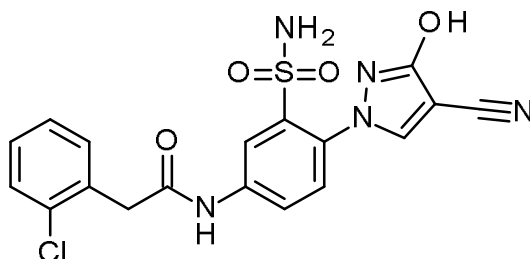
(135 mg, 0,26 mmol) en dicloroetano (1 ml) en un recipiente para microondas sellable y compresible (5 ml) y se añadió hidrato de trifluoroacetato de cobre (II) (91 mg, 0,32 mmol), el recipiente se selló con un septum y el recipiente se calentó a 130 °C durante 24 horas. Se añadió metanol (3 ml) y amoníaco acuoso (25 %, 1 ml) y el recipiente se calentó a 50 °C durante 36 horas. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) dando el compuesto del título (5 mg, 0,01 mmol, 4 % de rendimiento al cabo de 2 pasos, 81 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 500

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



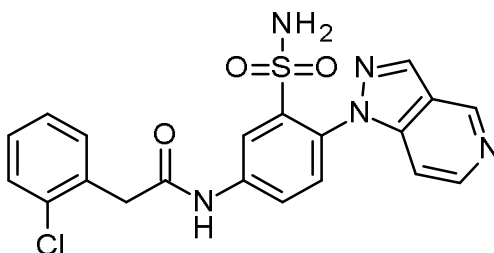
Se colocó 2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil]acetamida (200 mg, 0,425 mmol) en un recipiente para microondas sellable y compresible (5 ml) y, el recipiente se cerró por compresión y se purgó con argón durante 5 minutos. Una solución de dímero (1,5-ciclooctadien)(metoxi)iridio(I) (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (11,4 mg, 0,042 mmol) y bis(pinacolato)diboro (129,4 mg, 0,51 mmol) en THF (0,42 ml) que se había agitado en argón durante 1 hora a 80 °C se añadió en una atmósfera de argón. El recipiente después se calentó a 80 °C durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (72 mg, 1,27 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (solución en agua 30 %, 0,13 ml, 1,27 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió amoníaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un volumen adicional de amoníaco acuoso (6 ml) y la mezcla se agitó durante otras 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se purificó primero mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH:DCM 2:98 hasta 20:80) y después por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) dando el compuesto del título (5,5 mg, 0,01 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,84 min; EM (IENpos): m/z = 431 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 (s a, 2 H) 7,55 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H) 11,35 - 12,45 (s a, 1 H)

Ejemplo 501

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1H-pirazolo[4,3-c]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (352 mg, 2,07 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua +

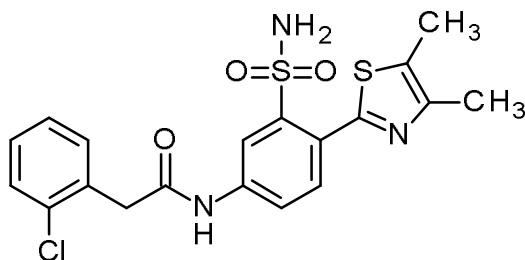
0,1 % de ácido fórmico) (4,4 mg, 0,0100 mmol, 1 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,72 min; EM (IENpos): m/z = 442 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

5 Ejemplo 502

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



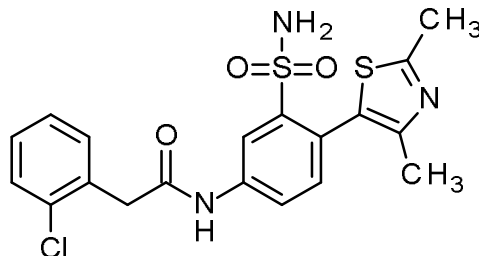
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4,5-dimetil-1,3-tiazol (114 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (2,5 mg, 0,00573 mmol, 1 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 1,19 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,32 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

15 Ejemplo 503

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



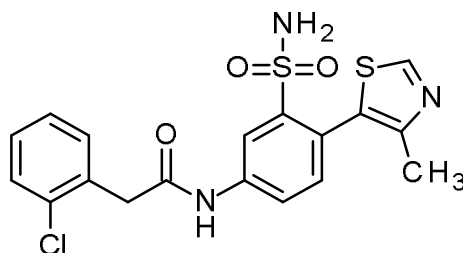
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2,4-dimetil-1,3-tiazol (114 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Labomatic XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (2,4 mg, 0,00551 mmol, 1 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENpos): m/z = 436 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

25 Ejemplo 504

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]-sulfamoilfenil)-2-

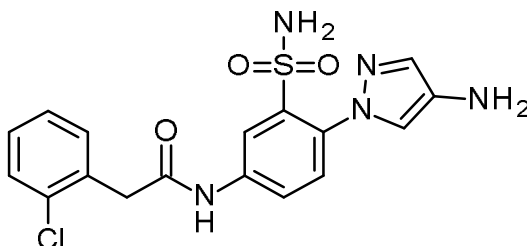
(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-4-metil-1,3-tiazol (106 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Labomatic XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (3,7 mg, 0,00877 mmol, 1 % de rendimiento, 97 % de pureza).

5 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,90 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 505

N-[4-(4-Amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



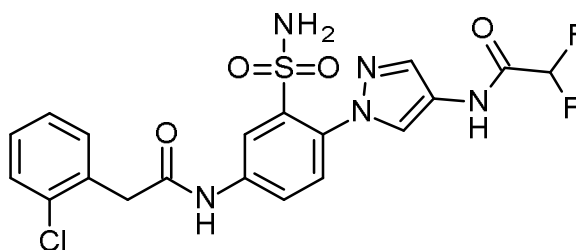
10 Se disolvió *N*-[4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (403 mg, 435 μ mol, 60 % de pureza) en diclorometano (5,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (28 mg, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

15 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,74 min; EM (IENpos): m/z = 406 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,88 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 506

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida



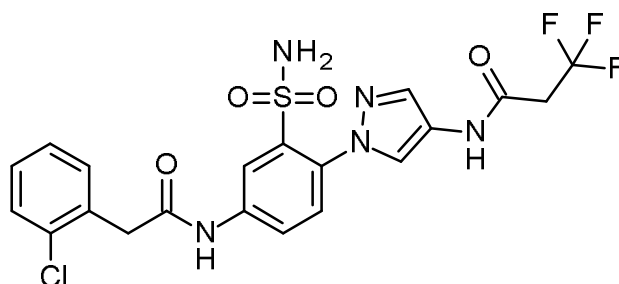
20 Se disolvió *N*-[1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida (231 mg, 182 μ mol, 50 % de pureza) en diclorometano (3,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,1 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (8,6 mg, 10 % de rendimiento, 99 % de pureza).

25 CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,98 min; EM (IENpos): m/z = 484 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,44 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 507

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida



Se disolvió *N*-[1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida (285 mg, 214 μ mol, 50 % de pureza) en diclorometano (2,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10,7 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 195 min. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (14,9 mg, 13 % de rendimiento, 95 % de pureza).

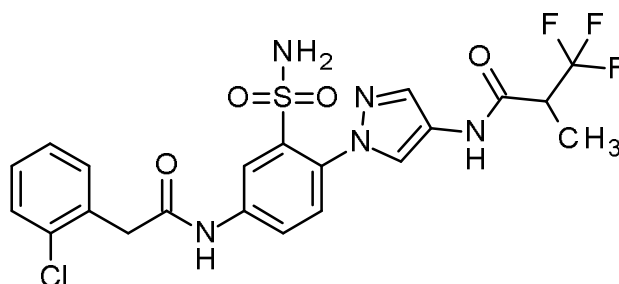
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,03 min; EM (IENpos): m/z = 516 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,44 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 508 (racémico), Ejemplo 509 (Enantiómero A) y Ejemplo 510 (Enantiómero B)

Ejemplo 508

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida



Se disolvió ($\pm$)-*N*-[1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (298 mg, 350 μ mol, 80 % de pureza) en diclorometano (7 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17,5 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (55 mg, 30 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 530 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,35 (d, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Se separaron 51 mg del compuesto racémico en los enantiómeros por HPLC en fase quiral (Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: metanol; isocrático: B 21 %; flujo 100,0 ml/min; temperatura: 40 °C; BPR: 15 Mpa; MWD @ 254nm) dando los dos siguientes isómeros:

Ejemplo 509

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero A)

20 mg, 96 % de pureza

CL (Procedimiento N): Tr = 2,56 min

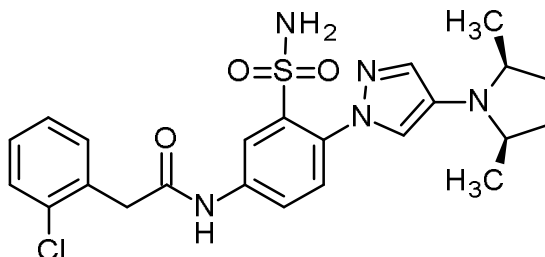
Ejemplo 510

N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero B)

20 mg, 99 % de pureza

CL (Procedimiento N): Tr = 3,62 min

Ejemplo 511 (racémico cis), Ejemplo 512 (Enantiómero A trans) y Ejemplo 513 (Enantiómero B trans)

Ejemplo 511**2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(*cis*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida**

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida (mezcla de estereoisómeros) (531 mg, 575 μ mol, 80 % de pureza) en diclorometano (7,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28,8 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (23,5 mg, 8 % de rendimiento, 97 % de pureza) como el isómero *meso*.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 488 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

En otra fracción, se aisló el isómero *trans* racémico 2-(2-clorofenil)-N-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (85,6 mg, 21 %, 70 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,02 min; EM (IENpos): m/z = 488 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,52 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Se separaron 80 mg del compuesto racémico en los enantiómeros por HPLC en fase quiral (Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; Columna: YMC Cellulose SC 5 μ 250x30 mm; Eluyente A: hexano + 0,1 Vol-% de dietilamina (99 %), Eluyente B: etanol; gradiente: B 20-50 % en 20 min; flujo 40,0 ml/min; UV @ 254 nm) dando los dos siguientes isómeros:

Ejemplo 512**2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero A)**

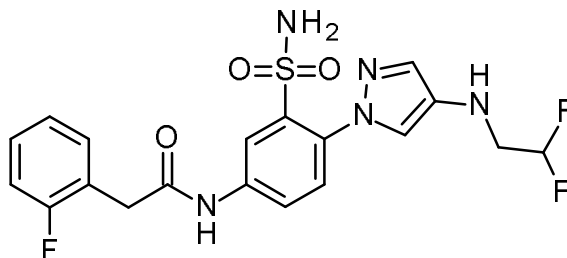
22,3 mg, 100 % de pureza

CL (Procedimiento O): Tr = 4,35 min

Ejemplo 513**2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero B)**

21 mg, 99 % de pureza

CL (Procedimiento O): Tr = 5,32 min

Ejemplo 514**N-(4-{4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida**

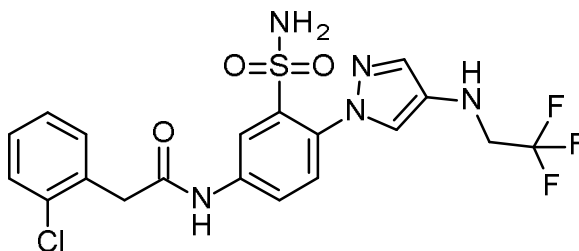
Se disolvió N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (420 mg, 417 μ mol, 60 % de pureza) en diclorometano (5,4 ml) y se trató con ácido

trifluoroacético 1,6 ml, 20,9 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (13,8 mg, 7 % de rendimiento, 95 % de pureza). CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 454 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,33 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 515

2-(2-Clorofenil)-N-(3-sulfamoil-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida



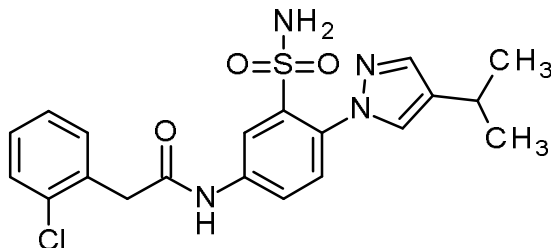
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}fenil}acetamida (528 mg, 455 μmol, 55 % de pureza) en diclorometano (5,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 22,8 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (30 mg, 13 % de rendimiento, 99 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 488 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,74 (dq, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,51 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 516

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



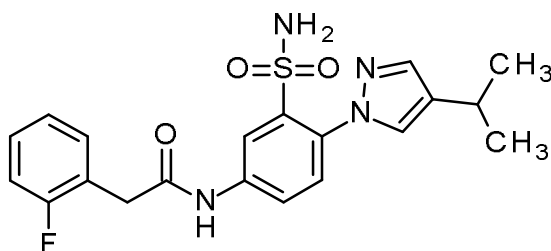
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida (410 mg, 457 μmol, 65 % de pureza) en diclorometano (5,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 22,9 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (44 mg, 22 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 517

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (407 mg, 467 μmol, 65 % de pureza) en diclorometano (6,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 23,3 mmol), después

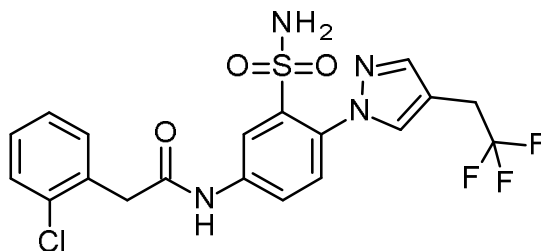
se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (70 mg, 34 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,17 min; EM (IENpos): m/z = 417 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 518

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida



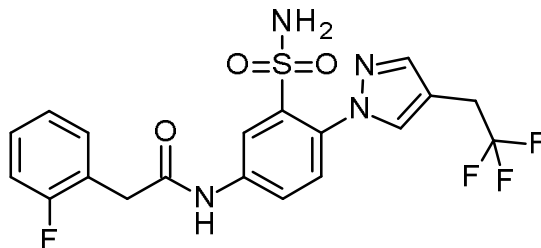
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida (219 mg, 300 μmol, 85 % de pureza) en diclorometano (6,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,0 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (56 mg, 39 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 473 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 519

2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida



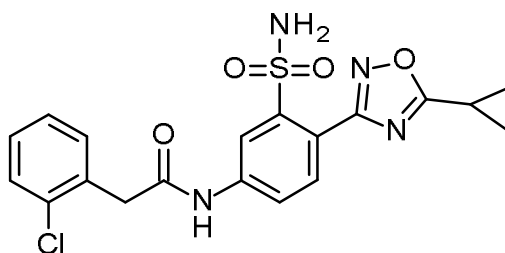
Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (136 mg, 190 μmol, 85 % de pureza) en diclorometano (3,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,50 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (22 mg, 24 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 457 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 520

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida (135 mg, 220 μmol, 95 % de pureza) en diclorometano (4,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (847 μl, 11,0 mmol),

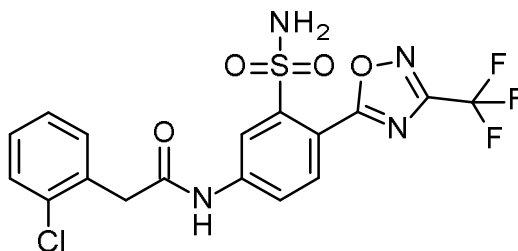
después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (13 mg, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,11 min; EM (IENpos): m/z = 433 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1,18 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 521

2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida



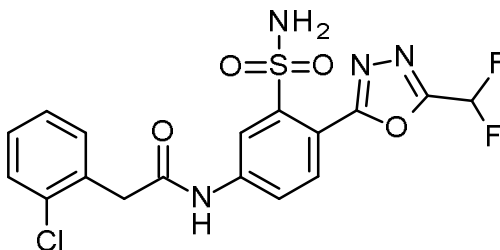
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida (355 mg, 380 μmol, 65 % de pureza) en diclorometano (4,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,46 ml, 19,0 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (13 mg, 7 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,20 min; EM (IENpos): m/z = 461 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 522

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



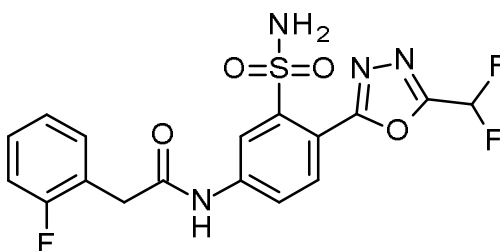
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (498 mg, 495 μmol, 60 % de pureza) en diclorometano (6,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,91 ml, 24,8 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (15 mg, 6 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,08 min; EM (IENpos): m/z = 443 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 523

N-{4-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida



Se disolvió N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (466 mg, 297 μmol, 37 % de pureza) en diclorometano (3,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,14 ml,

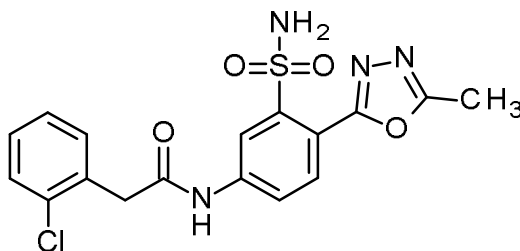
14,9 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (30 mg, 21 % de rendimiento, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 427 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3,83 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 524

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



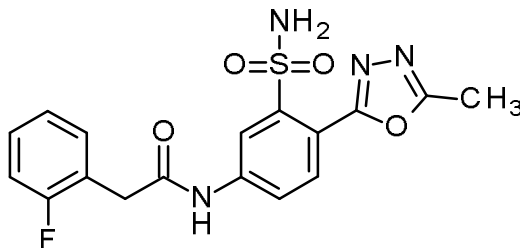
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida (260 mg, 313 μmol, 60 % de pureza) en diclorometano (6,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,21 ml, 15,7 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (51 mg, 39 % de rendimiento, 96 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,96 min; EM (IENpos): m/z = 407 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 525

2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



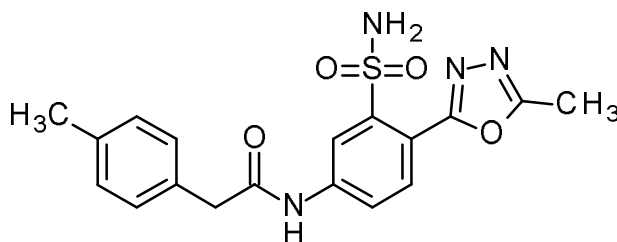
Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (427 mg, 476 μmol, 60 % de pureza) en diclorometano (6,1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,83 ml, 23,8 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título (105 mg, 51 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 526

N-[4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida



Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida (351 mg, 476 μmol, 72 % de pureza) en diclorometano (6,1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,83 ml, 23,8 mmol),

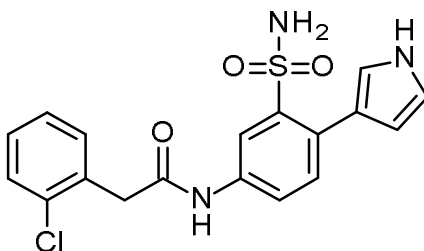
después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (21 mg, 11 % de rendimiento, 95 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,85 min; EM (IENpos): m/z = 387 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 527

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



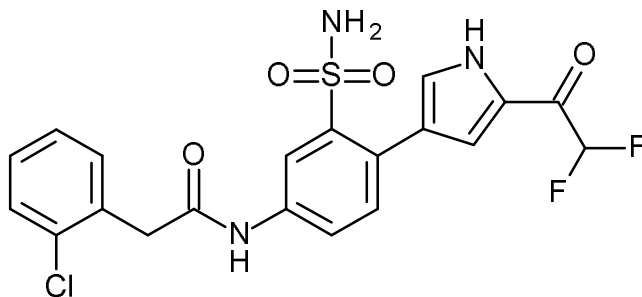
Se disolvió 3-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(dimetilamino)metilen]sulfamoilfenil-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 92 μmol) en metanol (2 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco 30 % (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC para dar 22 mg (94 % de pureza, 58 % de rendimiento).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,97 min; EM (IENpos): m/z = 390 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,83 (ddd, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 528

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(difluoroacetil)-1H-pirrol-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida (67 mg, 136 μmol, 90 % de pureza) en diclorometano (6 ml) y se trató con difluorocloruro de acetilo (93 mg, 813 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (242 μl, 1,35 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida dando 2-(2-clorofenil)-N-[4-[1-(difluoroacetil)-1H-pirrol-3-il]-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil]acetamida en bruto (57 mg) que se usó sin purificación adicional.

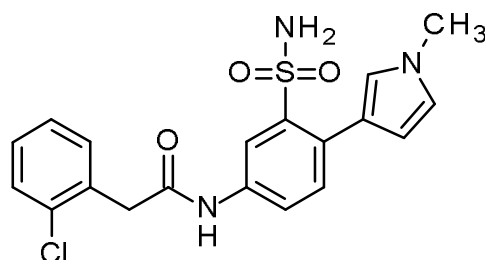
El producto de acilación en bruto (57 mg) se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco al 25 % (2 ml) a 50 °C durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC para dar 7 mg (95 % de pureza, 13 % de rendimiento) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,95 min; EM (IENpos): m/z = 468 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,88 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 529

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



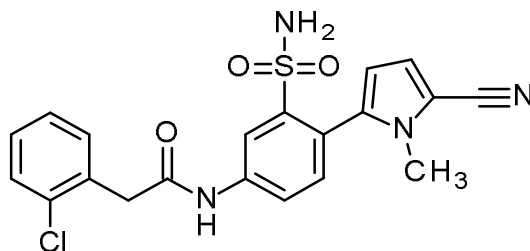
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-4-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida (105 mg, 229 μ mol) en metanol (0,8 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco 30 % (4,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC para dar

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 404 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 530

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]fenil]acetamida (93 mg, 192 μ mol) en metanol (0,8 ml) y THF (0,9 ml) y se trató con solución acuosa de amoníaco 30 % (2 ml) a 50 °C durante la noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante HPLC para dar

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,07 min; EM (IENpos): m/z = 429 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

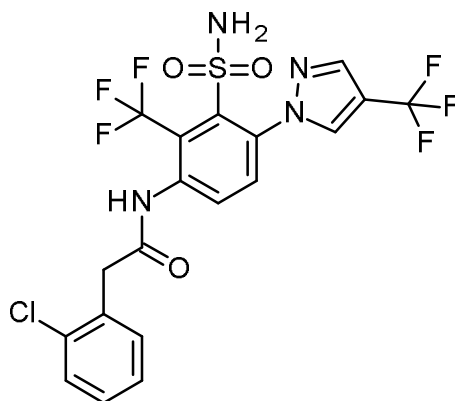
Ejemplo 531, Ejemplo 532, Ejemplo 533 y Ejemplo 534

A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (200 mg, 0,39 mmol), trifluorometansulfonato de sodio (486 mg, 3,11 mmol) y triflato de cobre (II) (28 mg; 0,08 mmol), en argón, se le añadió acetonitrilo (4 ml). A la mezcla resultante, en agitación vigorosa, se le añadió por goteo hidropéroxido de *tert*-butilo (70 % en peso en H₂O, 0,42 ml, 3,11 mmol) a lo largo de 30 min por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otras 15 h se añadieron más trifluorometansulfonato de sodio (486 mg, 3,11 mmol) y hidropéroxido de *tert*-butilo (70 % en peso en H₂O, 0,42 ml, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante HPLC para dar los siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (3,1 mg, 1,1 % de rendimiento, 80 % de pureza), 2-(2-clorofenil)-*N*-[5-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (5,5 mg, 1,8 % de rendimiento, 75 % de pureza), 2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[5-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (5,0 mg, 1,5 % de rendimiento, 75 % de pureza), 2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[5-[[dimetilamino]metilen]sulfamoil]-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida (3,9 mg, 1,3 % de rendimiento, 85 % de pureza).

Los intermedios correspondientes se volvieron a disolver en metanol (0,5 ml) y se añadió amoníaco acuoso (0,5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentró al vacío, y el residuo seleccionado se purificó adicionalmente mediante HPLC para dar los compuestos del título.

Ejemplo 531

2-(2-Clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]acetamida



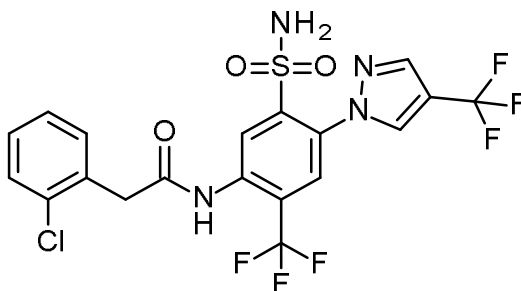
2,8 mg, 1,1 % de rendimiento, 80 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 2,93 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 532

2-(2-Clorofenil)-N-[5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida



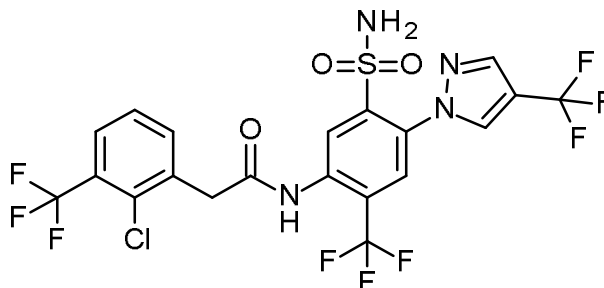
0,6 mg, 0,2 % de rendimiento, 75 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,22 min; EM (IENpos): m/z = 527 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 533

2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida



1,5 mg, 0,6 % de rendimiento, 95 % de pureza

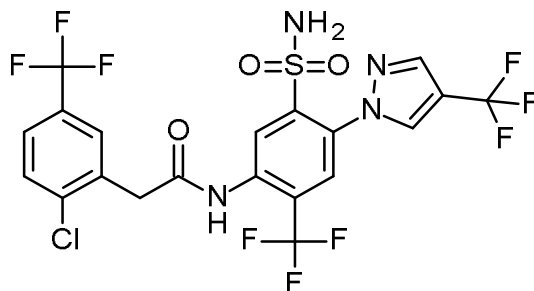
CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,42 min; EM (IENpos): m/z = 595 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,10 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 534

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida

il]fenil}acetamida



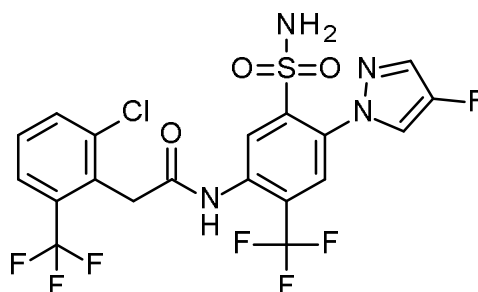
1,4 mg, 0,6 % de rendimiento, 99 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,45 min; EM (IENpos): m/z = 595 [M+H]⁺

5 RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 535, Ejemplo 536, Ejemplo 537 y Ejemplo 538

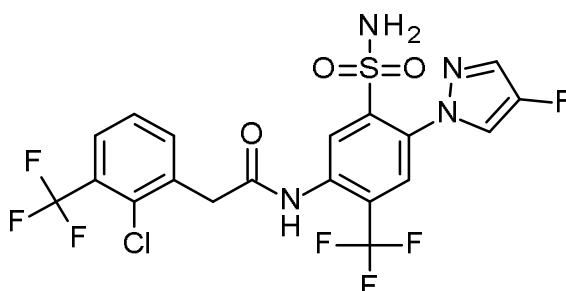
A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (200 mg, 0,49 mmol), trifluorometansulfinato de sodio (611 mg, 3,91 mmol) y triflato de cobre (II) (35 mg; 0,10 mmol), en argón, se le añadió acetronitrilo (6 ml). A la mezcla resultante, en agitación vigorosa, se le añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H₂O, 0,54 ml, 3,91 mmol) a lo largo de 30 min por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante otras 15 h se añadieron más trifluorometansulfinato de sodio (611 mg, 3,91 mmol) y hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H₂O, 0,54 ml, 3,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, y después se filtró. El filtrado resultante se concentró al vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante HPLC para dar los compuestos del título separados.

Ejemplo 535**2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida**

3,0 mg, 0,8 % de rendimiento, 70 % de pureza

20 CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,10 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,22 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 536**2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida**

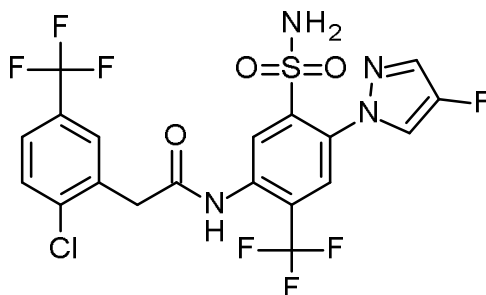
5,4 mg, 1,8 % de rendimiento, 90 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,14 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,08 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

5 Ejemplo 537

2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



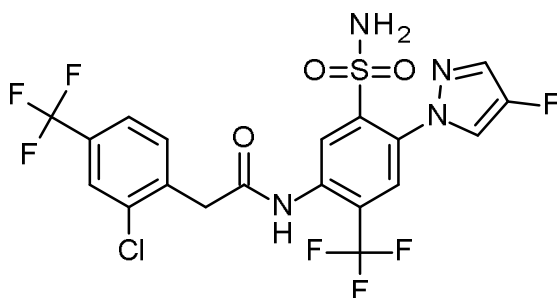
6,5 mg, 1,7 % de rendimiento, 70 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,19 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H]⁺

10 RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 538

2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



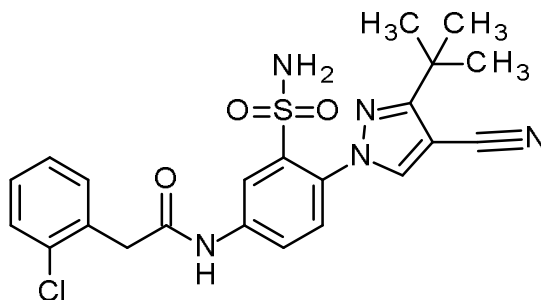
15 3,2 mg, 0,9 % de rendimiento, 75 % de pureza

CL-EM (Procedimiento K): Tr = 3,23 min; EM (IENpos): m/z = 545 [M+H]⁺

RMN ¹H (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 539

20 **N-[4-(3-terc-Butil-4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol), 3-terc-butil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (579 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (661 mg, 3,88 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título

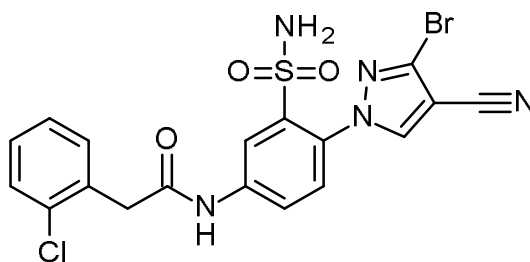
y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (303 mg, 0,642 mmol, 25 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,23 min; EM (IENpos): m/z = 472 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,39 (s, 9H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 540

N-[4-(3-Bromo-4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



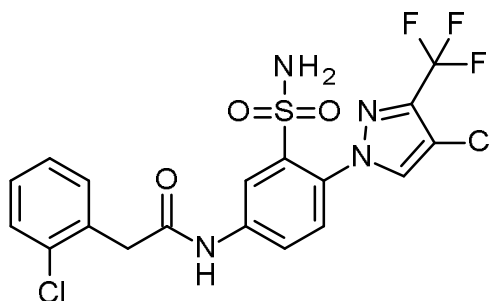
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol), 3-bromo-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (667 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (480 mg, 2,81 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10 μ m, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (92 mg, 0,186 mmol, 7 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,15 min; EM (IENpos): m/z = 494/496 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 541

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



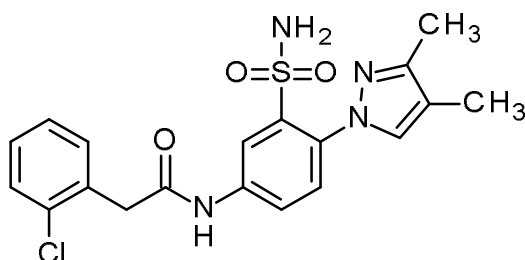
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (331 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (293 mg, 1,72 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (90 mg, 0,182 mmol, 14 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,26 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 542

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



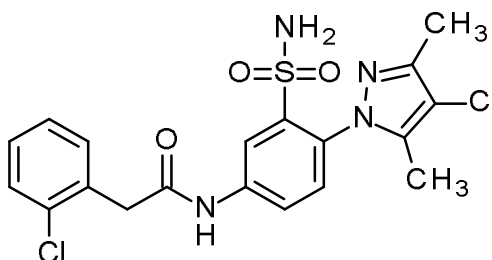
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3,4-dimetil-1*H*-pirazol (186 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (216 mg, 1,27 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (27 mg, 0,0645 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,13 min; EM (IENpos): m/z = 419 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,01 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,56 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 543

N-[4-(4-Cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



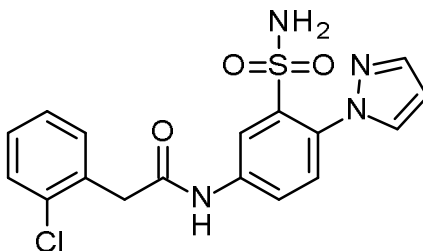
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (253 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (291 mg, 1,71 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (52 mg, 0,115 mmol, 9 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,21 min; EM (IENpos): m/z = 453 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,02 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 544

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, se convirtió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-pirazol (132 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (339 mg, 1,99 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después dos veces por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (25 mg, 0,640 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 97 % de pureza).

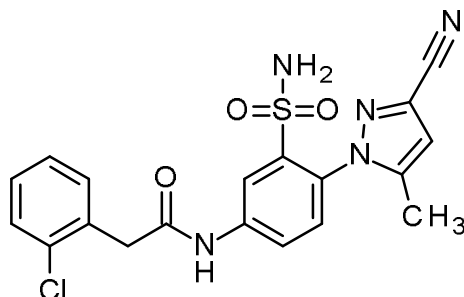
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,01 min; EM (IENpos): m/z = 391 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,51 (dd, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,53 (d,

1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 545

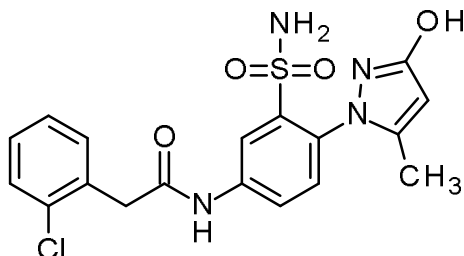
2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciano-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



- 5 De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (208 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (292 mg, 1,71 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters YMC C18 5 μ 100x50 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (110 mg, 0,256 mmol, 20 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 90 % de pureza).
 10 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,94 min; EM (IENneg): m/z = 428 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,09 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (s a, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 546

- 15 **2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida**



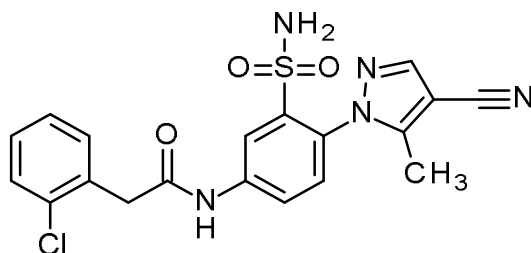
- De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-ol (190 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (229 mg, 1,34 mmol) sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificó al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,2 % de amoníaco acuoso (32 %)) (16,1 mg, 0,0383 mmol, 3 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza).
 20 CL-EM (Procedimiento B): Tr = 0,61 min; EM (IENpos): m/z = 421 [M+H]⁺
 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,01 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 4H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).
 25

Ejemplos 547 y Ejemplo 548

- De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, se convirtió 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (208 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (291 mg, 1,71 mmol) sin purificación de intermedios en los compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm; Eluyente A: CO₂, Eluyente B: Etanol + 0,2 Vol-% de amoníaco acuoso (32 %)).
 30

Ejemplo 547

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



45 mg, 0,105 mmol, 8 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza

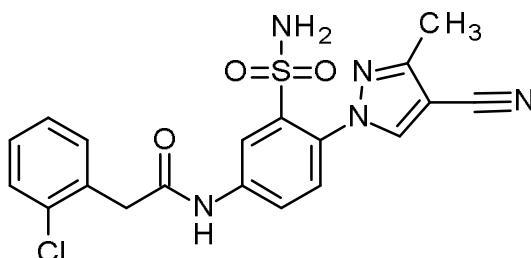
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 430 [M+H]⁺

CL-EM (Procedimiento L): Tr = 1,69 min

5 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 548

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



10 95 mg, 0,221 mmol, 16 % de rendimiento al cabo de 4 pasos, 98 % de pureza

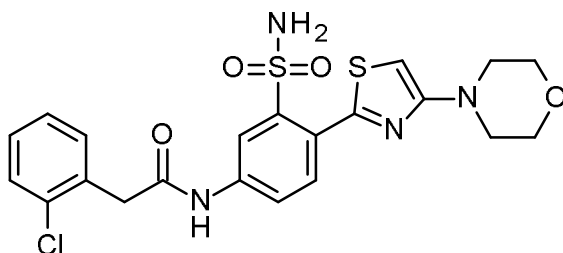
CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,05 min; EM (IENpos): m/z = 430 [M+H]⁺

CL-EM (Procedimiento L): Tr = 2,81 min

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,50 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 549

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



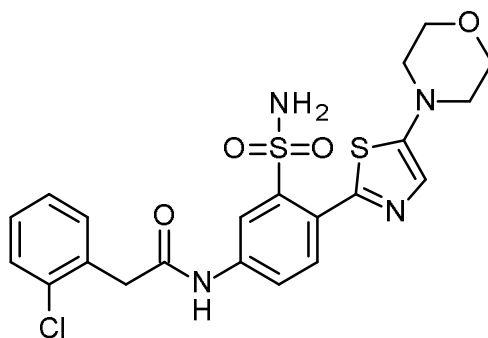
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió N-(4-bromo-3-[[[(dimetilamino)metileno]sulfamoil]fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)morfolina (148 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (16 mg, 0,0325 mmol, 5 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,09 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,34 - 3,40 (m, 4H), 3,71 - 3,77 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 550

2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida



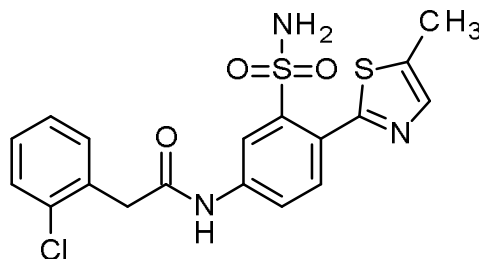
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)morfolina (148 mg, 0,59 mmol) en el compuesto del título y se purificó dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (23 mg, 0,0467 mmol, 8 % de rendimiento, 97 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,99 min; EM (IENpos): m/z = 493 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,37 - 3,42 (m, 4H), 3,69 - 3,76 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 5H), 7,38 - 7,47 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 551

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



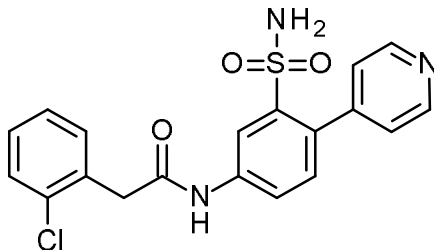
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, se convirtió *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) en el compuesto del título y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico), y después otra vez mediante HPLC preparativa (Waters Fenomenex Kinetex EVO C18 5 μ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) (2,1 mg, 0,00498 mmol, 1 % de rendimiento, 98 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 1,14 min; EM (IENpos): m/z = 422 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: señal de metilo superpuesta con señal de disolvente, 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 552

2-(2-Clorofenil)-*N*-[4-(piridin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvieron *N*-(4-bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (268 mg, 2,18 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfin)-paladio(II) (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 μ mol) y trifenilfosfina (14,3 mg, 54,5 μ mol) en *n*-propanol (10 ml). Después de purgar con argón durante 5 minutos, se añadió carbonato de potasio acuoso (2,7 ml, 1,0 M, 2,7 mmol) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. Se añadió la misma cantidad de reactivos y la reacción se calentó durante 1 h a 100 °C. Después, el material en bruto se filtró sobre celite y el disolvente se retiró a

presión reducida. El material en bruto se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

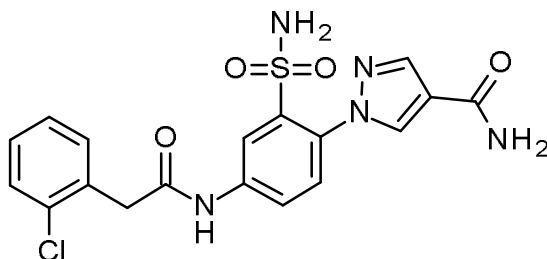
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(piridin-4-il)fenil]acetamida en bruto del paso previo (530 mg, 1,16 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió amoníaco acuoso (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la reacción y el disolvente se retiró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10 µm, 125x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de amoníaco acuoso (32 %)). Las trazas de óxido de trifenilfosfina se retiraron después de una segunda corrida de HPLC para dar el compuesto del título (79,3 mg, 90 % de pureza, 15 % de rendimiento al cabo de 2 pasos)

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,80 min; EM (IENpos): m/z = 402 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 553

1-(4-[[[(2-Clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida



Se colocó 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-[[[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]fenil]acetamida (200 mg, 0,425 mmol) en un recipiente para microondas sellable y compresible (5 ml), el recipiente se cerró por compresión y se purgó con argón durante 5 minutos. Una solución de dímero (1,5-ciclooctadien)(metoxi)iridio(I) (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (11,4 mg, 0,042 mmol) y bis(pinacolato)diboro (129,4 mg, 0,51 mmol) en THF (0,42 ml) que se había agitado en argón durante 1 hora a 80 °C se añadió en una atmósfera de argón. El recipiente después se calentó a 80 °C durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (72 mg, 1,27 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) y se añadió peróxido de hidrógeno (solución en agua 30 %, 0,13 ml, 1,27 mmol) por goteo. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió amoníaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un volumen adicional de amoníaco acuoso (6 ml) y la mezcla se agitó durante otras 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido se purificó primero mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH:DCM 2/98 hasta 20/80) y después por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) dando un sólido blanco (9,7 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento al cabo de 3 pasos, 92 % de pureza).

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 434 [M+H]⁺

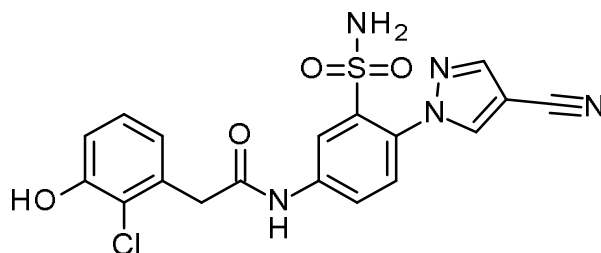
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,91 (s, 2 H) 7,19 (s a, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,57 (d, 1 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ejemplo 554, Ejemplo 555, Ejemplo 556 y Ejemplo 557

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (500 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió ferroceno (224 mg, 1,2 mmol) junto con ácido trifluoroacético (308 µl, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió peróxido de hidrógeno (acuoso 30 %, 491 µl, 4,81 mmol) a lo largo de 15 minutos usando una bomba de jeringa. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente después de lo cual se añadió tiosulfato de sodio acuoso (solución saturada, 2 ml) y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos. Después se añadió salmuera (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml), las fases orgánicas se combinaron, se realizó una prueba de peróxido en la fase orgánica (resultado negativo), la fase orgánica se pasó a través de un filtro repelente de agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM 2/98 hasta 20/80 hasta 100/0), seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 µ 100x30 mm, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico) dando los cuatro compuestos del título separados como sólidos blancos.

Ejemplo 554

2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



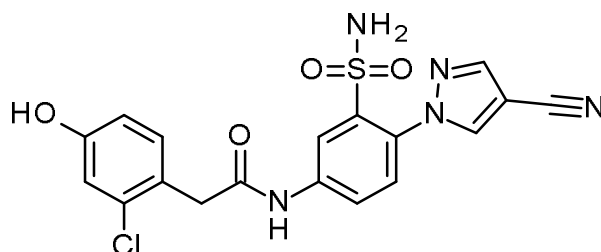
19,2 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,82 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,85 (s, 2 H) 6,85 (dd, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (s a, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 10,13 (s a, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Ejemplo 555

2-(2-Cloro-4-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



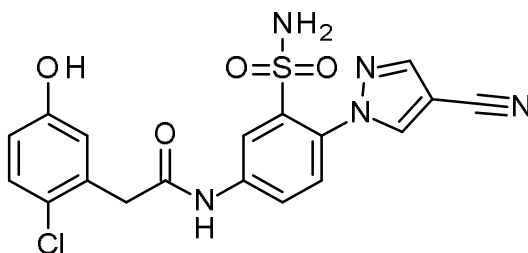
20 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,84 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,76 (s, 2 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,44 (s a, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,84 (s a, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

Ejemplo 556

2-(2-Cloro-5-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



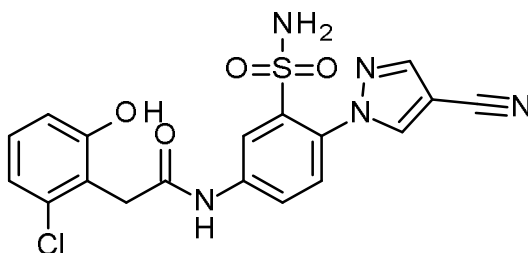
17,4 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,87 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,79 (s, 2 H) 6,70 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,45 (s a, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 8,29 - 8,32 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ejemplo 557

2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



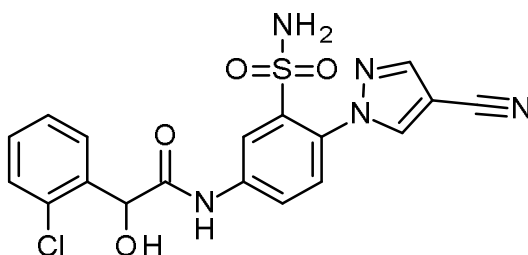
19,4 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

CL-EM (Procedimiento A): Tr = 0,93 min; EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3,86 (s, 2 H) 6,81 (d, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,56 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

Ejemplo 558

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxiacetamida



Un recipiente Erlenmeyer de 100 ml que contenía medio de crecimiento estéril (20 ml) se inoculó con un criocultivo en DMSO (0,2 ml) de *Streptomyces antibioticus* (NRRL 3238). Un medio de cultivo que consistía en D-(+)-glucosa monohidrato (10 g/l), extracto de levaduras (1 g/l), extracto de carne (1 g/l), triptosa (2 g/l), se ajustó a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio (16 % en agua) y se esterilizó a 121 °C durante 20 minutos. Después de la inoculación, el recipiente de crecimiento se agitó en un agitador por rotación (165 rpm) a 27 °C durante 72 horas. Un recipiente Erlenmeyer de 2 l que contenía el mismo medio de cultivo estéril (1000 ml, preparado bajo las mismas condiciones) se inoculó con el precultivo (5 ml). Después, el recipiente se agitó en un agitador por rotación (165 rpm) a 27 °C durante 72 horas.

Un fermentador de 10 l se llenó con el mismo medio de cultivo (8,3 l) y se ajustó a pH 7,2. Se añadió aceite de silicio (0,5 ml) y Synperonic (0,5 ml), y se esterilizó a 121 °C durante 40 minutos. El cultivo del recipiente Erlenmeyer de 2 l se añadió al fermentador bajo condiciones estériles. El fermentador se operó a presión manométrica (0,07 MPa), se aireó (3 l min⁻¹) y se agitó (300 rpm) a 27 °C. Después de 8 horas, se añadió el Ejemplo 39 (250 mg, 0,601 mmol), disuelto en DMF (20 ml), y se continuó la fermentación durante 123,5 horas.

El caldo de cultivo se extrajo con metilisobutilcetona (20 l) durante 19,5 horas y nuevamente con metilisobutilcetona (10 l) durante 14,3 horas. Las dos fases orgánicas se combinaron y se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de metanol/agua. Esta solución se extrajo tres veces con *n*-hexano (50 ml). La fase en metanol/agua se concentró hasta secar. El producto en bruto se absorbió sobre Isolute y se sometió a cromatografía primero por Biotage Isolera, después mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5 μ, 100x30 mm; eluyente A: agua + 0,1 %vol. de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00-0,50 min B 10 % (40 >70 ml/min), 0,51-5,50 min B 21-41 % (70 ml/min), temperatura ambiente) dando el compuesto del título.

25,3 mg, 0,0586 mmol, 10 % de rendimiento, 99 % de pureza.

Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -15° +/-0,2° (c=1, DMSO)

EM (IENpos): m/z = 432 [M+H]⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 5,53 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,43 (s a, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos según la presente invención.

Los ejemplos fueron evaluados una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de la mediana, en los que

- al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por la cantidad de valores obtenidos, y
- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores obtenidos cuando se clasifican en

orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Cuando no es posible el cálculo significativo de valores promedio o valores de la mediana debido a la existencia de valores de mediana que caen fuera del rango de detección del ensayo (indicado por < o > en las tablas más adelante) todos los valores de medida individuales están indicados. Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

ESTUDIOS *IN VITRO*

Ensayo de FLIPR en células HEK con P2X4 humano

Se plaquearon células HEK293 que expresaban establemente el P2X4 humano en placas de 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina con una densidad de siembra de 30000 células/pocillo y se incubaron durante la noche. La función de P2X4 se evaluó por medida de los cambios de calcio intracelular usando el indicador quelante de calcio Fluo-8-AM (Molecular Devices) en un lector de placas para obtención de imágenes fluorescentes (estación de FLEX/FLIPR; Molecular Devices). En el día del ensayo, se retiró el medio y las células se incubaron durante 30 min a 37 °C y con 5 % de CO₂ en 30 µl de solución amortiguadora de indicador (solución salina balanceada de Hank, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucosa monohidrato 5 mM, Fluo-8-AM 5 µM, pH=7,4). Los compuestos diluidos en solución amortiguadora de probenecid (solución salina balanceada de Hank, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucosa monohidrato 5 mM, pH=7,4) se añadieron en un volumen de 10 µl y se dejaron incubar durante 30 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 0,5 %. Se añadió el agonista, Bz-ATP (Tocris), en un volumen de 10 µl a una concentración que representa el valor de EC₈₀. El valor de EC₈₀ de Bz-ATP se determinó cada día de ensayo antes de obtener el perfil del compuesto. La fluorescencia se midió durante un intervalo de 120 segundos cada un intervalo de 2 segundos. Las longitudes de onda de excitación y de emisión usadas para monitorear la fluorescencia fueron 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Los datos se analizaron en base al aumento en las unidades de fluorescencia relativas pico (RFU) comparado con la fluorescencia basal y los datos se normalizaron al control agonista. Los compuestos fueron evaluados por triplicado por placa y los valores promedio se graficaron con Excel XLFit para determinar los valores de CI₅₀, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) CI ₅₀ promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100
14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89
18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
22	224	76
23	1176	89
24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81
32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97
45	75	74
46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88
51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70
57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83
65	355	62
66	86	90
67	1510	98

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96
73	168	52
74	49	84
75	213	87
76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36
84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83
90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103
98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92
107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
114	367	69
115	802	57
116	155	75
117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88
123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71
131	155	58
132	80	62
133	107	82
134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89
138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56
150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86
156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89
164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75
169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83
178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89
183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89
189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75
197	86	87
198	136	94
199	299	85
200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95
216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63
222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94
230	351	90
231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74
249	8463	72
250	193	82
251	21	96

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
252	808	88
253	257	85
254	41	102
255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81
262	235	92
263	337	96
264	4067	76
265	352	84
266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51
271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76
282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78
288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87
293	76	75
294	174	75
295	>25000	9
296	136	87
297	32	87

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93
310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83
315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51
321	87	84
322	186	81
323	2584	81
324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94
329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89
348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87
354	60	92
355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83
362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69
381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72
386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64
393	134: 16400; >25000; >25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580; >25000; >25000; >25000; >25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85
410	5450	69
411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300; 17800; >25000; >25000	51
417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75
421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800; >25000	50
435	588	77

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
436	12527	56
437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91
442	181	89
443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73
450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77
454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97
473	530	93
474	323	93
475	64	88
476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
482	2341	73
483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71
487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200; >25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102
504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63
509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101
516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82
520	43	76
521	6900; 17200; >25000; >25000; >25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72
526	331	51
527	125	86

(continuación)

Número de Ejemplo	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células HEK con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Eficacia promedio [%]
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500; 12900; 17000	60
533	>25000	26
534	>25000	17
535	3839	91
536	12400; 16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79
541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94
549	8	85
550	1	87
552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

Procedimientos de FLIPR para células de astrocitoma h/m/rP2X4 1321N1

Se plaquearon células de astrocitoma 1321N1 que expresaban establemente el P2X4 humano o el P2X4 de rata o el P2X4 de ratón en microplacas tratadas con Colágeno I TC con una densidad de siembra de 10000 células/pocillo y se incubaron durante la noche. La función de P2X4 se evaluó por medida de los cambios en el calcio intracelular usando un indicador quelante de calcio Fluo-8-AM (Molecular Devices) en un lector de placas para obtención de imágenes fluorescentes (estación FLEX/FLIPR; Molecular Devices). En el día del ensayo, se retiró el medio y las células se incubaron durante 30 min a 37 °C y con 5 % de CO₂ en 30 µl de solución amortiguadora de indicador (solución salina balanceada de Hank, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucosa monohidrato 5 mM, Fluo-8-AM 5 µM, pH=7,4). Los compuestos diluidos en solución amortiguadora de probenecid (solución salina balanceada de Hank, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, probenecid 2 mM, D-glucosa monohidrato 5 mM, pH=7,4) se añadieron en un volumen de 10 µl y se dejaron incubar durante 30 min a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue 0,25 %. Se añadió el agonista, Mg-ATP (Sigma), en un volumen de 10 µl a una concentración que representa el valor de EC₈₀. Se determinó que el valor de EC₈₀ era 0,5 µM para P2X4 de humano y de ratón y 5 µM para el P2X4 de rata. La fluorescencia se midió durante un intervalo de 120 segundos cada un intervalo de 2 segundos. Las longitudes de onda de excitación y de emisión usadas para monitorear la fluorescencia fueron 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Los datos se analizaron en base al aumento en las unidades de fluorescencia relativas pico (RFU) comparado con la fluorescencia basal y los datos se normalizaron al control agonista. Los compuestos fueron evaluados por triplicado por placa y los valores promedio se graficaron con Excel XLFit para determinar los valores de Cl_{50} , el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de ejemplo	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 humano (ensayo de FLIPR) eficacia promedio [%]
19	57 nM	60 %
39	64 nM	83 %
326	46 nM	80 %

Número de ejemplo	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratón (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratón (ensayo de FLIPR) eficacia promedio [%]
19	43 nM	69 %
39	37 nM	87 %
326	26 nM	87 %

Número de ejemplo	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de rata (ensayo de FLIPR) Cl_{50} promedio [nM]	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de rata (ensayo de FLIPR) eficacia promedio [%]
19	71 nM	57 %
39	308 nM	87 %
326	325 nM	99 %

Ensayo de electrofisiología de células HEK con P2X4 Humano

Ensayo de electrofisiología A

- 5 Se sembraron células HEK293 que expresaban establemente P2X4 humano en frascos de cultivo celular T75 con una densidad de 7×10^6 células y se incubaron durante la noche. Se evaluó la función de P2X4 usando la plataforma para *patch clamp* automatizada PatchLiner (Nanion) en modo de perforación simple. La composición de la solución amortiguadora extracelular fue (en mM) NaCl 145, KCl 4, HEPES 10, $CaCl_2$ 1, $MgCl_2$ 0,5, D-glucosa monohidrato 10, pH=7,4. La solución amortiguadora intracelular contenía (en mM): CsF 135, EGTA 1, HEPES 10, NaCl 10, pH 7,2.
- 10 En el día del ensayo, las células se recolectaron usando Accumax (Sigma) y se resuspendieron en solución amortiguadora extracelular. Se añadió el agonista ligando, adenosina 5'-trifosfato (ATP, 5 μ M), en un volumen de 5 μ l, se lavó directamente con solución amortiguadora extracelular (40 μ l). Las células se ajustaron a un voltaje de -80 mV y se aplicó el ligando cada 5 min durante 20 min. Durante este periodo la respuesta al agonista fue estable y se midieron los compuestos en concentración simple por modo de pocillo. Se añadieron los compuestos diluidos en solución
- 15 amortiguadora extracelular (concentración final de DMSO en el ensayo de 0,3 %) en un volumen de 40 μ l y se dejaron incubar durante 8 min a temperatura ambiente. Los datos se analizaron en base a la disminución en la amplitud de la corriente pico y se normalizaron al control agonista. Los valores de la media se graficaron en Excel XLFit para determinar los valores de Cl_{50} , porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de Ejemplo	Células KEK P2X4 humano (electrofisiología con PatchLiner) Cl_{50} promedio [nM]
19	111
39	138
326	57
380	320

Ensayo de electrofisiología B

Condiciones de cultivo celular: Se cultivaron células HEK-293 mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4, clon 2a/4 (HEK-293 mito-Photina/hP2RX4) en medio Eagle esencial mínimo EMEM con solución salina balanceada de Earl (BioWhittaker cat. BE12-125F) suplementado con 5 ml de Ultraglutamina 1 200 mM (BioWhittaker cat. BE17-605E/U1), 5 ml de 100X Penicilina/estreptomicina (BioWhittaker cat. DE17-602E; concentración final 1 %), 4 ml de G418 50 mg/ml (Sigma cat. G8168-100 ml; concentración final 400 µg/ml), 10 µl de Puromicina 10 mg/ml (InvivoGen cat. ant-pr-1; concentración final 0,2 µg/ml) y 50 ml de suero fetal bovino (Sigma cat. F7524; concentración final 10 %).

Protocolo experimental: se sembraron las líneas celulares HEK-293 72 o 96 horas antes del experimento, a una concentración de 5 o 2,5 millones de células, respectivamente en un frasco T225. Justo antes del experimento las células se lavaron dos veces con D-PBS sin $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ (Euroclone cat. ECB4004L) y se despegaron del frasco con tripsina-EDTA (Sigma, cat. T4174 diluido 1/10). Las células después se resuspendieron en la solución de suspensión: 25 ml de medio EX-CELL ACF CHO (Sigma, cat. C5467); 0,625 ml de HEPES (BioWhittaker, cat. BE17-737E); 0,25 ml de 100x Penicilina/estreptomicina (BioWhittaker, cat. DE17-602E), 0,1 ml de inhibidor de tripsina de soja 10 mg/ml (Sigma, cat. T6522) y se colocaron en el QPatch 16X.

Preparación y almacenamiento del compuesto: Se usaron soluciones madre del compuesto (10 mM; 100 % DMSO; almacenadas a -20 °C). Se prepararon soluciones frescas a partir de las soluciones madre (1 o 3 mM, 100 % DMSO) justo antes de los experimentos (0,1 % de concentración final de DMSO).

La solución de DMSO se obtuvo de SIGMA (cat.# D-5879) y se almacenó a temperatura ambiente.

Análisis de Patch Clamp con QPatch16X (Figura 1): Se realizaron experimentos estándares de fijación de voltaje en célula entera a temperatura ambiente usando la tecnología multiperforación.

Para los experimentos de fijación de voltaje de hP2X4, los datos se muestrearon a 2 KHz. Después del establecimiento del sello y el pasaje a la configuración de célula entera, las células se mantuvieron a -90 mV y se evocó la corriente de hP2X4 mediante el agonista en ausencia (periodo de vehículo, es decir DMSO 0,1 %) o en presencia del compuesto en investigación a concentraciones en aumento; véase el protocolo de aplicación en la Figura 1.

Salida: la corriente hacia adentro máxima inducida por el agonista (ATP 5 microM).

La solución intracelular contenía (mM) CsF 135, NaCl 10, EGTA 1, HEPES 10 (pH 7,2 con CsOH) mientras que la solución extracelular (mM) NaCl 145, KCl 4, MgCl_2 0,5, CaCl_2 1, HEPES 10, Glucosa 10 (pH 7,4 con NaOH).

Para la recolección de los datos, se usó el programa de computación y el análisis se realizó fuera de línea usando Excel y GraphPad Prism.

Cuando fue posible, es decir cuando el % de inhibición con la mayor concentración ensayada fue mayor que el 50 %, las curvas de respuesta a dosis se ajustaron con la siguiente ecuación:

$$Y=100/(1+10^{((\text{LogCl}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$$

[X es el log de la concentración; Y es la response normalizada (100 % hasta 0 %, disminuyendo cuando X aumenta); LogCl_{50} misma unidades de log que X; HillSlope es el factor de pendiente sin unidades o pendiente de Hill]

Número de Ejemplo	Células HEK P2X4 humano (electrofisiología con QPatch) Cl_{50} promedio [nM]	Número de Exp.
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

ESTUDIOS EX VIVO

Ensayo de P2X4 en monocitos humanos

El principio del ensayo es medir el influjo de calcio a través de los canales P2X4 endógenos en monocitos humanos primarios, seguido por activación con 2',3'-O-(4-benzoil-benzoil)-ATP (Bz-ATP). Se midieron los cambios en la concentración de calcio intracelular con un dispositivo Fluo-8 (Molecular Devices) usando un indicador sensible a calcio (Fluo-8). En los monocitos primarios el P2X4 se localiza en la membrana de lisosomas, por lo tanto se tiene que generar la exocitosis para exponer a P2X4 a la membrana celular.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de sangre anticoagulada (células sanguíneas, BC) mediante centrifugación en gradiente de densidad. Se diluyó sangre entera 1:3 con PBS. Las muestras de 30 ml se colocaron en capa cuidadosamente por encima de 15 ml de Biocoll (BIOCHROM) en tubos de centrifuga de 50 ml (Falcon). Los tubos se centrifugaron a 914 xg durante 25 min a TA sin freno. Se retiró la capa de PBMC con una pipeta de 10 ml y se transfirió a tubos con PBS helado en un volumen total de 50 ml. Las células se lavaron dos veces por decantación a 300 xg a 4 °C, durante 10 min y durante 5 min respectivamente. Se resuspendieron los PBMC en 10 ml de medio (X-vivo, Biozym Scientific) y se contaron en una cámara de Neubauer. Los monocitos se aislaron por selección negativa usando el *kit* de aislamiento de monocitos II de Miltenyi (#130-091-153) de acuerdo con las instrucciones. El aislamiento debe hacerse rápido y las células y soluciones deben mantenerse sobre hielo en todo momento. Se precipitaron por centrifugación los PBMC en lotes de 10exp8 (300 xg, 10 min) y se resuspendieron con 300 µl de solución amortiguadora MACS en un tubo Falcon de 50 ml. Se añadió el reactivo de bloqueo FcR (100 µl) y Biotina-Ab (100 µl), se mezclaron y se incubaron sobre hielo durante 10 min. Se añadió solución amortiguadora MACS (300 µl) y microesferas anti-Biotina (100 µl), se mezclaron y se incubaron sobre hielo durante 15 min. Se lavaron las células por precipitación (300 xg durante 10 min) y se resuspendieron en 500 µl de solución amortiguadora MACS. Para cada lote se colocó una Columna de separación en el separador MACS y se lavó con 3 ml de solución amortiguadora MACS. La suspensión celular se añadió a la columna, seguido por 3 x 3 ml de solución amortiguadora MACS para el lavado, y se recolectó el eluyente que contenía los monocitos. Las células se precipitaron (300 xg durante 10 min), se resuspendieron en medio X-vivo y se contaron. Los monocitos se sembraron en microplacas recubiertas con fibronectina (384 pocillos, negras, de fondo transparente plano; Corning #3848) con una densidad de 30.000 células/pocillo en 50 µl, y se cultivaron durante la noche (37 °C, 5 % CO₂).

Se disolvieron las sustancias de ensayo en DMSO 100 % a una concentración madre de 10 mM y se almacenaron a -20 °C en alícuotas. Se prepararon diluciones seriales (2x) en DMSO y se diluyeron 500x con solución amortiguadora de ensayo para generar la placa de antagonista. En la medida de FLIPR, se transfirieron 10 µl por pocillo (dilución 4x) y se obtuvieron unas concentraciones máximas finales de 5 µM y 0,05 % de DMSO en el ensayo. Se almacenó el agonista BzATP a 10 mM en alícuotas y se diluyó a una concentración intermedia de 15 µM para generar la placa de agonista. En la medida de FLIPR, se transfirieron 10 µl por pocillo (dilución 5x) de manera que se obtuvo una concentración final en el ensayo de 3 µM.

Para el experimento, se descartó manualmente el medio de la placa de las células y se cargaron 70 µl/pocillo de solución amortiguadora de carga y se incubó durante 1 h (37 °C, 5 % CO₂). La solución amortiguadora de carga contenía HBSS (sin calcio/magnesio), HEPES 10 mM pH 7,4, Fluo-8 (AM) 5 µM (Tebu-bio) y metilamina 50 mM (Sigma) para generar la exocitosis. La solución amortiguadora de carga se descartó manualmente y se añadieron 30 µl/pocillo de solución amortiguadora de ensayo con bajo calcio (KCl 5 mM, NaCl 145 mM, CaCl₂ 0,5 mM, glucosa 13 mM, HEPES 10 mM pH 7,4). La placa de antagonista se transfirió (10 µl/pocillo) y después de 15 min a TA se transfirió la placa de agonista (10 µl/pocillo).

El agregado de agonista se registró durante 240 después de un basal de 10 segundos. Para el análisis, se aplicó una corrección del basal, y se extrajo el máximo de la curva. Los datos se normalizaron al 0 % de inhibición (señal a BzATP 3 µM) y 100 % de inhibición (ausencia de estimulación con BzATP) y se ajustó con una curva de inhibición sigmoidea de cuatro parámetros usando Prism GraphPad para obtener los valores de Cl₅₀.

Número de Ejemplo	Monocitos P2X4 humano (ensayo de FLIPR) Cl ₅₀ (eficacia) para diferentes donantes
19	59 nM (57 %), 21 nM (74 %), 76 nM (48 %), 59 nM (46 %), 45 nM (93 %)
24	141 nM (79 %), 34 nM (77 %), 91 nM (88 %)
25	27 nM (87 %), 5 nM (82 %), 127 nM (70 %), 87 nM (70 %), 118 nM (70 %), 59 nM (53 %), 63 nM (68 %), 39 nM (111 %)
26	290 nM (71 %), 182 nM (88 %)
28	78 nM (64 %), 164 nM (90 %)
39	105 nM (88 %), 32 nM (81 %), 71 nM (78 %)
170	303 nM (60 %), 183 nM (69 %), 110 nM (54 %)
321	158 nM (49 %), 94 nM (49 %), 157 nM (60 %), 537 nM (60 %), 173 nM (34 %), 331 nM (46 %), 39 nM (95 %)
326	407 nM (86 %), 167 nM (89 %), 149 nM (82 %), 45 nM (91 %), 49 nM (70 %)
380	263 nM (70 %), 251 nM (70 %), 434 nM (70 %), 93 nM (43 %), 50 nM (32 %), 207 nM (107 %)
387	122 nM (35 %), 104 nM (51 %)

Ensayo de P2X4 en sangre entera de humano

En este ensayo, *ex vivo*, primero se sensibiliza la sangre de voluntarios femeninos sanos con lipopolisacárido (LPS) y después se estimula con ATP para iniciar la liberación de Interleuquina 1beta (IL-1 β). En este sistema, se evaluó la eficacia de los antagonistas de P2X4 en la producción de IL-1 β en sangre entera. Las células primero se trataron con 100 ng/ml de LPS durante 2 h y después se estimularon con ATP 3 mM y se trataron por triplicado con los ejemplos 19, 28, 39, 321, 326 y 380 a diferentes concentraciones. Después de 1 h de incubación, se tomó el sobrenadante y después de la centrifugación se estudió la IL-1 β en el sobrenadante usando los *kits* de ELISA estándar. El ensayo se realizó con sangre de tres donantes diferentes (véanse las Figuras 2a y 2b).

Las Figuras 2a y 2b como ejemplo explicativo no vinculante de los compuestos de acuerdo con la invención representa el efecto de los compuestos de acuerdo con los ejemplos 19, 28, 39, 321, 326 y 380 en la generación de IL-1 β en sangre entera humana después de la estimulación con ATP seguido por la sensibilización de las células con lipopolisacárido durante dos horas y tratamiento indicado. Los datos muestran la cantidad absoluta de IL-1 β en pg/ml en el sobrenadante de sangre de tres donantes en el eje y los tratamientos con control y tratamientos con diferentes concentraciones de los ejemplos están indicados en el eje x. Para cada barra se muestra el promedio de tres réplicas técnicas y la SD. Los datos muestran la inhibición de la liberación de IL-1 β para varios pero no todos los ejemplos ensayados.

ESTUDIOS *IN VIVO*

Modelo de inflamación por CFA en ratones con observación de comportamiento de dolor

Los ratones C57BL/6 hembra de tipo salvaje (Taconic) recibieron una inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) (30 μ l, 1 mg/ml, Sigma) en la pata trasera izquierda bajo anestesia con isoflurano. Se les administró oralmente a los animales el ejemplo 326 (0,3, 1, y 3 mg/kg, n=10/grupo) en el día 2 posterior a la inyección con CFA. Se evaluó el comportamiento espontáneo relacionado con el dolor en animales con movimiento libre usando el dispositivo de soporte de peso dinámico automatizado (DWB, Bioseb, France) una hora después del tratamiento con compuesto de acuerdo con protocolos publicados y validados (Robinson y col., 2012; Tetreault y col., 2011; Gruen y col. 2014). Para la evaluación del comportamiento, el animal se colocó dentro de una cámara de Plexiglas en la cual se midió la presión ejercida en el piso. Los animales se dejaron mover libremente sin el aparato durante 5 min y posteriormente se registró el comportamiento de dolor durante un periodo de otros 5 min. La distribución relativa del peso se calcula determinando la relación del peso puesto en naïve (contralateral) respecto a al puesto en las patas tratadas con CFA intraplantar (ipsilateral).

En la Figura 3 como ejemplo explicativo no vinculante de los compuestos de acuerdo con la invención se representa la relación de la distribución de peso en porcentaje (eje y) de ratones tratados oralmente con el ejemplo 326 o vehículo 1 hora antes de la medida de distribución de peso. Cada símbolo representa la distribución de peso relativo para un ratón. El análisis estadístico se realizó con un análisis de varianza de una vía, seguido por la prueba de comparación múltiple de Dunnett contra el grupo control vehículo usando el programa de computación GraphPad PRISM, *p<0,05, **p<0,01. El ejemplo 326 redujo significativamente el comportamiento de dolor.

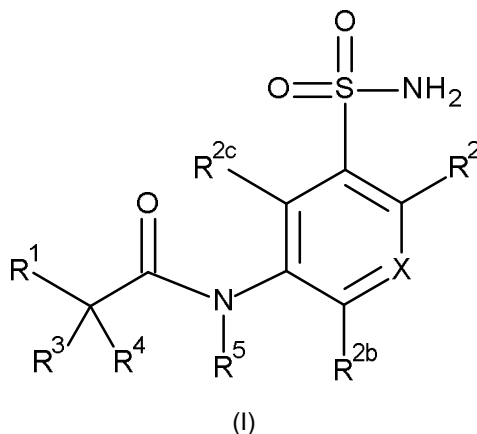
Modelo de hiperalgesia mecánica inducida por CFA en ratas

Se usaron ratas Sprague Dawley macho. Se indujo hiperalgesia mecánica por inyección de 25 μ l de adyuvante completo de Freund (CFA) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Se midió la hiperalgesia mecánica usando el aparato de medida de aplicación de presión (Ugo Basile, Gemonio, Italia). Brevemente, se aplicó una presión creciente linealmente a un área de aproximadamente 50 mm² del lado plantar de la pata trasera, hasta que se observó un comportamiento (retirada de la pata) o hasta que la presión alcanzó 1000 gf. La presión en la cual se produce la respuesta conductual se registró como el umbral de retirada de la pata (PWT, del inglés *Paw Withdrawal Threshold*). Se determinaron los PWT correspondiente a la inyectada con CFA y a la contralateral para cada rata, en cada grupo de tratamiento y en cada punto de tiempo de los estudios. Las ratas recibieron 3 dosis orales del compuesto de ensayo a aproximadamente 12 horas de intervalo comenzando 1 hora antes de la inyección con CFA. Se realizó la prueba de hiperalgesia mecánica 2 horas antes de la inyección con CFA y 2 horas después de la última dosis (Figuras 4a y 4b).

Las Figuras 4a y 4b como ejemplo explicativo no vinculante de los compuestos de acuerdo con la invención representan el umbral de retirada de la pata en gramos (eje y) de la pata ipsilateral de todos los animales estudiados antes del tratamiento con CFA y 26 h después del tratamiento con CFA y tratamiento con vehículo o Ejemplo 39 (Fig.4a) o 326 (Fig.4b). Se realizó el análisis estadístico con análisis de varianza de una vía, seguido por la prueba de comparación múltiple de Dunnett contra los grupos control con vehículo usando el programa de computación GraphPad PRISM, *p<0,05, **p<0,01 ***p<0,001. Los ejemplos 39 y 326 aumentaron significativamente el PWT en comparación con los animales tratados con vehículo.

REIVINDICACIONES

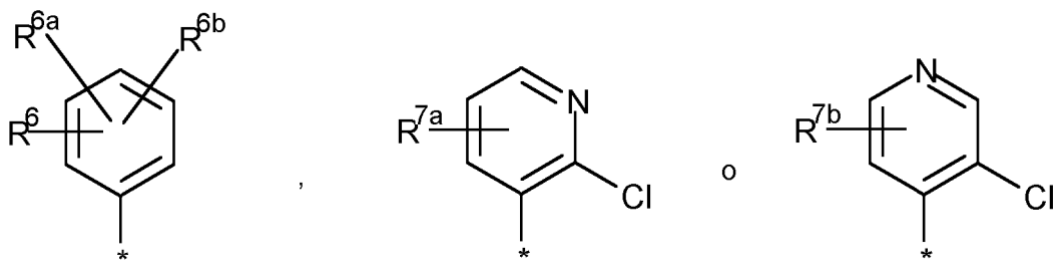
1. Un compuesto de fórmula (I)



5 **caracterizado porque:**

X representa C-R^{2a} o N;

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo o heteroarilo,

en las que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

R^{2b} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

R^{2c} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂, en las que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁵ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

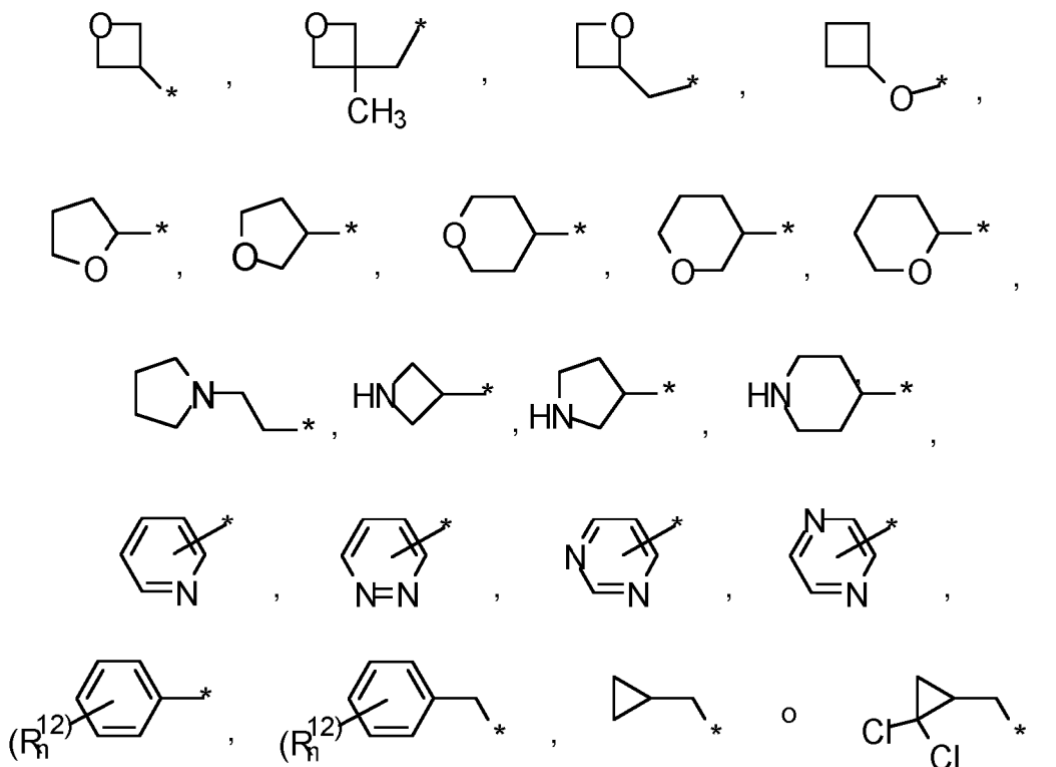
R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄,

cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en el cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente

en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;
R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,



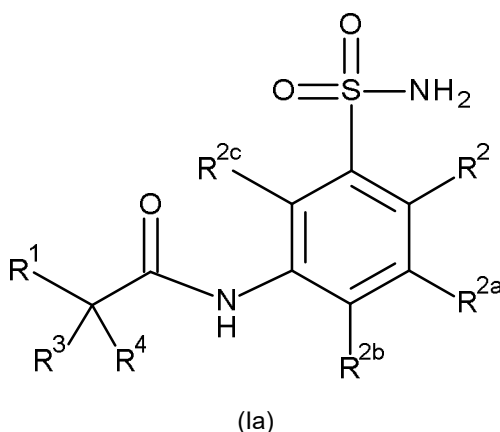
en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R¹² representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

n representa 0, 1, 2 o 3;

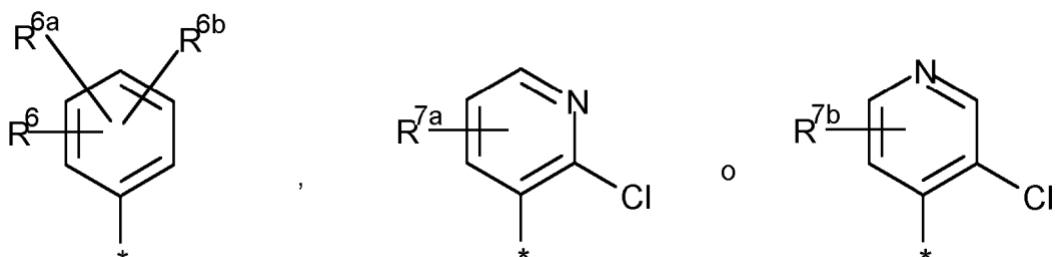
o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia),



caracterizado porque:

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



5

en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo o heteroarilo,

en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂;

R^{2b} representa hidrógeno o halógeno;

R^{2c} representa hidrógeno o halógeno; en el que no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

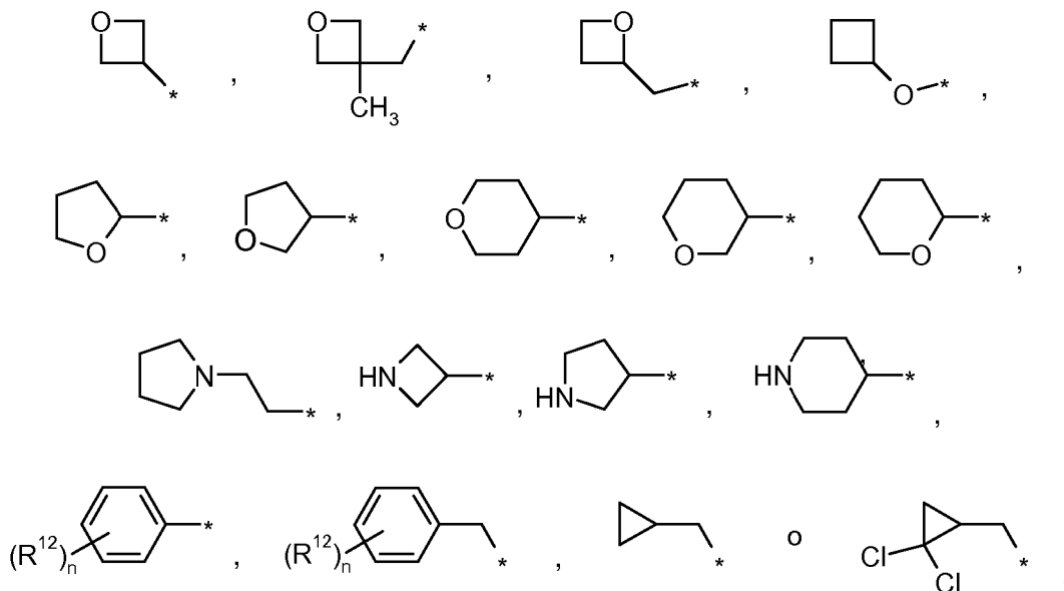
R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

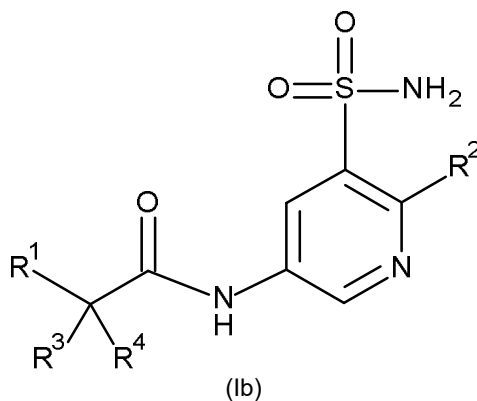
R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en el cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi

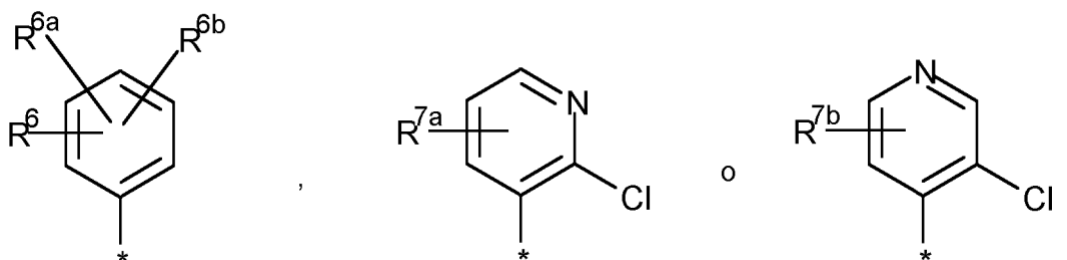
C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-,
R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,



- 5 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
R¹² representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;
n representa 0, 1, 2 o 3;
- 10 o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ib)



- 15 **caracterizado porque:**
- R¹ representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R² representa fenilo o heteroarilo,

en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R³ representa hidrógeno o flúor;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R⁶ representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o F₃CS-;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, HO-(alcoxi C₂-C₄)-, (alcoxi C₁-C₄)-(alcoxi C₂-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí representan juntos un grupo seleccionado entre -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- u -O-CH₂-CH₂-O-;

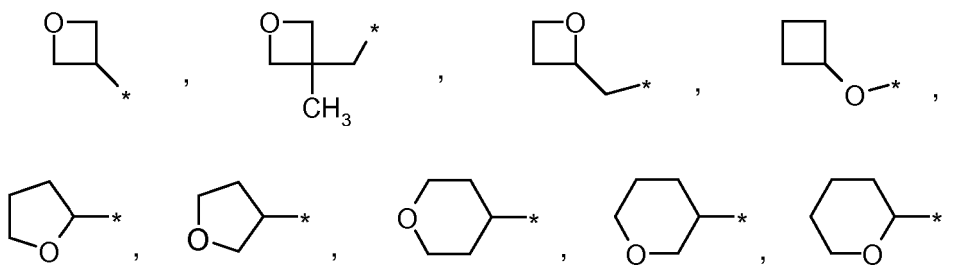
R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

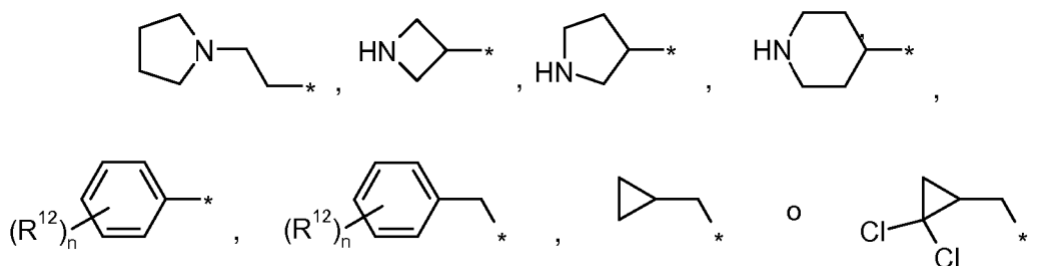
R⁸ representa, en forma independiente en cada instancia, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o haloalquilo C₁-C₄;

R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄ o (CH₃)₂N-alquilo C₁-C₄ o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de entre 4 y 6 miembros, en el cual dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, NR^a en la cual R^a representa un grupo alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido, entre una y tres veces, en forma independiente en cada caso, con halógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹¹ representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, (haloalcoxi C₁-C₄)-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-(alquil C₁-C₄)-, R⁹R¹⁰N-, R⁸-C(O)-NH-, R⁸-C(O)-, R⁸-O-C(O)-, R⁹R¹⁰N-C(O)-, (alquil C₁-C₄)-S- o (alquil C₁-C₄)-SO₂-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₆, morfolino,





en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

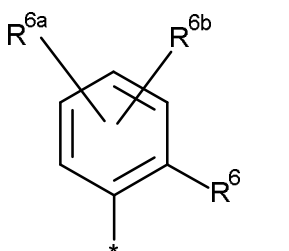
R^{12} representa, en forma independiente en cada caso, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , alquienilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , hidrohaloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, (haloalcoxi C_1-C_4)-(alquil C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -;

n representa 0, 1, 2 o 3;

o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado porque:**

R^1 representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 ;

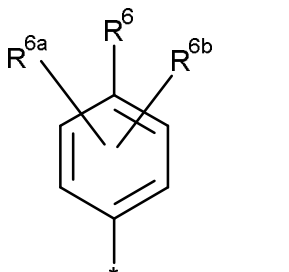
R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado porque:**

R^1 representa



en la que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , HO-(alcoxi C_2-C_4)-, (alcoxi C_1-C_4)-(alcoxi C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$ -, $R^8-C(O)-NH$ -, $R^8-C(O)$ -, $R^8-O-C(O)$ -, $R^9R^{10}N-C(O)$ - o (alquil C_1-C_4)- SO_2 -.

(alquil C₁-C₄)-SO₂-.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizado porque:**

R¹ representa un grupo seleccionado entre:



5 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;
R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, alquilo C₁-C₄, difluorometilo o trifluorometilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque:**

R² representa fenilo,

10 en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R¹¹ adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros.

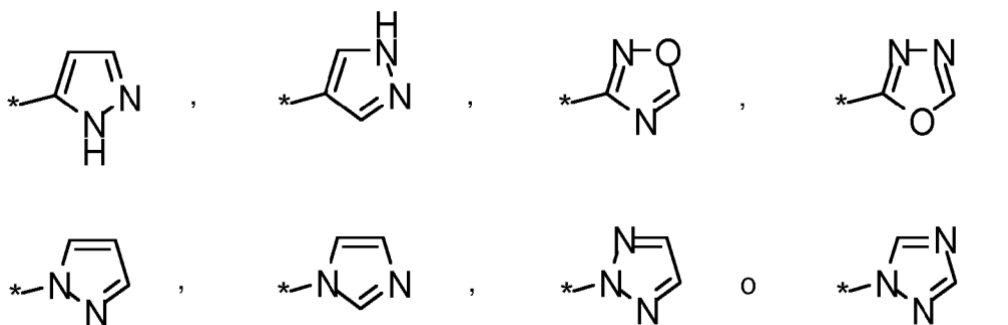
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 **caracterizado porque:**

15 R² representa heteroarilo monocíclico de 5 miembros,

en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque:**

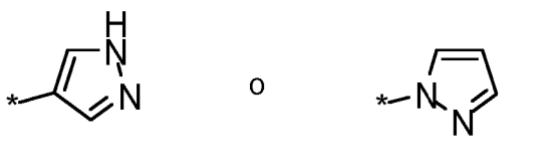
20 R² representa un grupo seleccionado entre:



25 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, **caracterizado porque:**

R² representa un grupo seleccionado entre:



30 en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R¹¹, en forma independiente en cada

caso iguales o diferentes entre sí.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque:**

R^2 representa heteroarilo monocíclico de 6 miembros,
 en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R^{11} , en forma
 independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente
 una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque:**

R^2 representa heteroarilo bicíclico condensado en [5.6],
 en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido entre una y tres veces con R^{11} , en forma
 independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente
 una o dos veces con R^{11} , en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado porque:**

R^3 representa hidrógeno; y
 R^4 representa hidrógeno, metilo o OH.

14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 **caracterizado porque:**

R^8 representa alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o haloalquilo C_1-C_4 .

15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque:**

R^9 representa, en forma independiente en cada caso, alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;
 R^{10} representa, en forma independiente en cada caso, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

16. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15, seleccionado de la siguiente lista:

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(3-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 2-[2-(Difluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 N-[3-Sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(3-*tert*-Butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(metilsulfanil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(1H-Bencimidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(dimetilamino)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 (2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-*tert*-Butil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 5 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 10 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-fluor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 15 2-[2-(Difluorometil)fenil]-N-[4-(4-fluor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Metoxifenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(3-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 20 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(3-Cloropiridin-4-il)-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 25 2-(2-Clorofenil)-2,2-difluoro-N-[3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida
 30 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 35 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-cloropiridin-4-il)acetamida
 N-[4-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida
 2-(2-Bromofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida
 40 2-(4-Clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida
 45 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida
 50 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida
 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acetamida
 55 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluor-3-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 60 2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida
 65 2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-difluorofenil)propanamida
 5 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida
 2-(4-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida
 2-(2-Nitrofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2,4-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 10 2-(2-Metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3,5-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2,6-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 15 2-(2-Bromofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3,4-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(4-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(4-Metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 20 2-(2,3-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3-Metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 25 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 N-{3-Sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 30 2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2,5-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 35 2-(2-Isopropilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-5-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 40 2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(3-Fluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(3,4-Difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(3,5-Difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 45 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(4-Fluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida
 50 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida
 2-(2,3-Difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Etoxifenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 55 2-[2-(Difluorometoxi)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-flúor-3-metilfenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 60 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2,5-diclorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(5-Bromo-4-flúor-2-metilfenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 65 N-[4-(4-Fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida
 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida
 2-(2,6-Difluorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]propanamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida
 5 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida
 2-(2-Etoxifenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Bromofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 10 2-(2,4-Diclorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2,6-Diclorofenil)-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida
 2-(4-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida
 15 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida
 20 2-(2-Bromofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida
 25 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida
 30 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida
 2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 35 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-cloro-6-flúor-3-metilfenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 40 2-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida
 2-(5-Cloro-2-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 45 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(propan-2-il)fenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 50 2-(3-Cloropiridin-4-il)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]acetamida
 N-[3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
 55 N-[4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida
 N-[4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-(Difluorometil)fenil]-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida
 N-[4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida
 60 2-(2-Cloro-5-fluorofenil)-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2,3-Diclorofenil)-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(3-Cloropiridin-4-il)-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Acetil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 65 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
 1-(4-[(2-fluorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 5 2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-metil-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-5-cianofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 10 2-(2-Clorofenil)-N-{3-ciano-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(5-Bromo-2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 N-[4-(3-Cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-ciano-4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 15 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 20 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 25 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-[(2,2-difluoroetil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 30 N-[4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 35 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 N-[4-[1-(Azetidín-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 40 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 45 2-(2-Clorofenil)-N-(3-sulfamoil-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{1-[oxetan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 50 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(2-hidroxiopropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(2-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil}acetamida
 N-[4-(5-*terc*-Butil-1H-pirazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 N-[4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(6-metilpiridazin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida
 N-[4-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 N-[4-(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 65 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidrofurano-3-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetamida

2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 N-(3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 5 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-etoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 10 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 15 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 N-[4-(2-Cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 20 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[6-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxietanamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-hidroxietanamida
 25 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 30 2-(2-Clorofenil)-N-[2'-flúor-3'-(propan-2-iloxi)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 N-[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 35 N-[4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 40 2-(2-Clorofenil)-N-[3'-flúor-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 N-[4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 45 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetamida
 N-[4-(1-terc-Butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 N-[3'-Fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(1-Ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 50 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-(4'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-(3'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(2-hidroxil-3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 4'-[[2-Clorofenil]acetil]amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-2'-sulfamoilbifenil-3-carboxamida
 65 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

- 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 5 2-(5-Cloro-2-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 10 N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-[4-(Difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]acetamida
 15 2-(2-Clorofenil)-N-[5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il]acetamida
 N-[6-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[6-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[6-(4-fluor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 2-(2-clorofenil)-N-[6-(4-fluor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 20 N-[6-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida
 N-[6-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 N-[6-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]acetamida
 25 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-terc-Butil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 30 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2H-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(2H-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(1H-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 1-(4-[[2-(2-Clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
 N-[1-(4-[[2-(2-Clorofenil)acetil]amino]-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-il]ciclopropancarboxamida
 35 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 40 2-(4-Metoxifenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 2-(4-Metoxifenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(4-Metilfenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 2-(4-Metilfenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 45 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 50 2-(2,4-Diclorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil]acetamida
 2-(2,4-Diclorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-5-il)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-3-il)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-4-il)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[2-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 65 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

- 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(2-idroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(2-idroxiopropan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 5 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-4-il)fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-[4-(Azetidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 10 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(4-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 N-(3-Sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida
 15 2-(3-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2,4-Diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2-Bromofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2,4-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(3,4-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 20 2-(3,5-Difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(3-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(4-Metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(4-Metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(2-Fluoro-4-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 25 2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida
 2-(4-Clorofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 30 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida
 35 2-(2-Bromofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluor-4-metilfenil)acetamida
 40 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluor-4-metoxifenil)acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(6-Cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-(2,4-Diclorofenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluoro-4-metilfenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 45 2-[4-(Difluorometil)fenil]-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4,6-Difluoro-2H-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 N-[4-(4,6-Difluoro-1H-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4,6-difluoro-1H-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 50 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4,6-difluoro-2H-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluor-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-2-fluor-5-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-5-il)fenil]acetamida
 65 1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-N-ciclopropil-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
 2-(2-Clorofenil)-2-idroxi-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}etanamida

2-(2-Clorofenil)-N-{3-cloro-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-(4-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida
 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida
 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (racémica)
 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida
 (Enantiómero A)
 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil]-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida
 (Enantiómero B)
 2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(cis)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero
 A)
 2-(2-Clorofenil)-N-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero
 B)
 N-(4-{4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-(3-sulfamoil-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Fluorofenil)-N-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(difluoroacetil)-1H-pirrol-3-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{3-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 2-[2-Cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 2-[2-Cloro-4-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida
 N-[4-(3-terc-Butil-4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 N-[4-(3-Bromo-4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 N-[4-(4-Cloro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-ciano-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(3-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-5-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[4-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-[5-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(piridin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 2-(2-Cloro-3-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-4-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-5-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Cloro-6-hidroxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida
 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxiacetamida.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida.

18. Un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un óxido de N, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

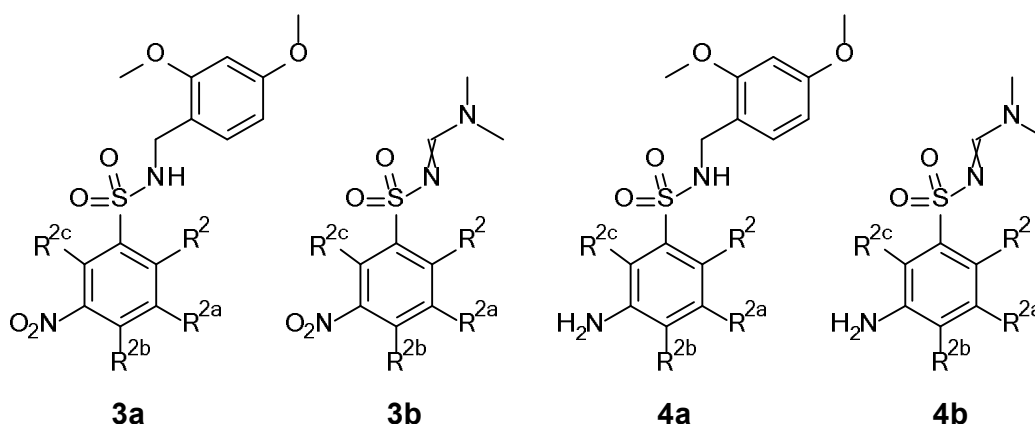
19. Un compuesto de fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la preparación de un medicamento para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, en el que dicha enfermedad es una enfermedad, afección o trastorno genitourinario, gastrointestinal, proliferativo o relacionado con el dolor; cáncer; enfermedades fibróticas que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; enfermedades ginecológicas, dismenorrea, dispareunia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado a la endometriosis; síntomas asociados a endometriosis, en los que dichos síntomas son en particular asociados a endometriosis, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquécia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis; hipersensibilidad idiopática de la vejiga; trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea dominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y similar; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; infarto de miocardio; aterosclerosis; trastornos de lípidos; trastornos funcionales del intestino, síndrome del intestino irritable, artritis, osteoartritis y artritis reumatoide, y enfermedades o síndromes asociados al dolor (incluyendo dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, dolores de cabeza en racimo, hiperalgesia, alodinia, dolor debido a una lesión nerviosa traumática, dolor debido a lesiones postraumáticas, dolor debido a fracturas y lesiones deportivas, dolor debido a la neuralgia del trigémino, dolor asociado con la neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con la neuropatía diabética, dolor lumbar crónico, dolor del miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por tratamiento del VIH, prurito; alteración de la cicatrización de heridas y enfermedades del esqueleto como degeneración de las articulaciones, espondilitis anquilosante.

21. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, en el que dicha enfermedad es una enfermedad ginecológica, dismenorrea, dispareunia o endometriosis, adenomiosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas asociados con endometriosis, en el que dichos síntomas son dismenorrea asociada con endometriosis, dispareunia, disuria o disquécia.

22. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

23. Un intermedio de fórmula **3a**, **3b**, **4a** o **4b**



en las que

R² representa fenilo o heteroarilo, en el que dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos entre una y tres veces con R¹¹, en forma independiente en cada caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una o dos veces con R¹¹, en forma independiente en cada

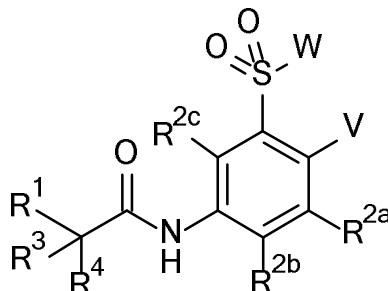
caso iguales o diferentes entre sí, o están sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que representan juntos un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5 miembros;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

R^{2b} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

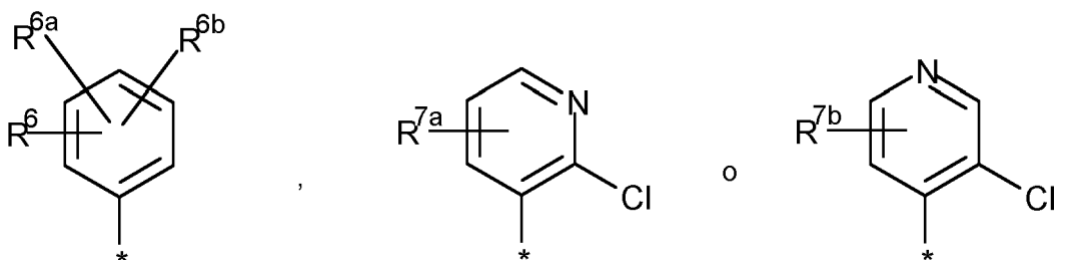
5 R^{2c} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 , en el que no menos que uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno.

24. Un intermedio de la siguiente fórmula:



en la que

10 R^1 representa un grupo seleccionado entre:



en las que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula en la cual R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 y R^{7b} tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

15 R^{2b} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 ;

R^{2c} representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2 o haloalquilo C_1-C_2 , en el que no menos que uno de R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} representa hidrógeno;

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

20 W representa un grupo amino que está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, (dimetilamino)metileno o 2,4-dimetoxibencilo);

V representa cloro o bromo.

25. Un compuesto con la siguiente fórmula:

- 1 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 25 2 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-flúor-5-nitrobencensulfonamida
- 3 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
- 4 2-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 5 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
- 6 2-(4-Bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 30 7 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencensulfonamida
- 8 2-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 9 2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
- 10 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
- 11 5-Amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
- 35 12 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida
- 13 5-Amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
- 14 5-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-bencensulfonamida
- 15 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
- 16 N-{4-[3-(Difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

- 17 2-Cloro-N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida
 18 N-[(Dimetilamino)metilen]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida
 19 5-Amino-N-[(dimetilamino)metilen]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencensulfonamida
 20 2-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencensulfonamida
 5 21 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilen]-bencensulfonamida
 22 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-4-[4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 23 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-4-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
 24 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 25 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 10 26 2-(4-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 27 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 28 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 29 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)bencensulfonamida
 30 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)bencensulfonamida
 15 31 N-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 32 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida
 33 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 35 2-[4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-bencensulfonamida
 36 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobencensulfonamida
 20 37 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
 38 2-[4-(2,2-Difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 39 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 42 2-[4-[(2,2-Difluoroetil)amino]metil]-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 43 (2,2-difluoroetil)[1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il]metil]carbamato de *terc*-butilo
 25 44 {1-[4-[(2-clorofenil)acetil]amino]-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1H-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo
 45 2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo
 46 2-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 47 2-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-N'-hidroxi-4-nitrobencencarboximidamida
 30 48 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencensulfonamida
 49 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida
 50 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
 51 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida
 52 2-(2-Clorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 35 53 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}acetamida
 54 2-(2-Clorofenil)-N-{4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 55 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil}acetamida
 56 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida
 57 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida
 40 58 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida
 59 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-flúor-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida
 60 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 61 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 62 2-(2-Fluorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil}acetamida
 45 63 N-{4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 64 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 66 2-(Bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida
 67 2-(Bencilsulfanil)-4-nitro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida
 68 2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol
 50 69 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencensulfonamida
 70 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida
 71 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 72 2-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 73 5-Amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencensulfonamida
 55 74 N-{4-Bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida
 76 2-Bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitrobencensulfonamida
 77 5-Amino-2-bromo-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida
 78 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida
 79 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 60 80 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}fenil}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida
 81 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}acetamida
 82 4-Amino-N-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida
 83 5-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 84 5-Amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]bencensulfonamida
 65 85 5-Amino-2-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 86 5-Amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida

- 87 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 88 5-Amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 89 5-Amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 90 5-Amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)bencensulfonamida
 5 91 5-Amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencensulfonamida
 92 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-bencensulfonamida
 93 5-Amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencensulfonamida
 94 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]bencensulfonamida
 95 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
 10 97 5-Bromo-2-cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 98 2-Cloro-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]piridin-3-sulfonamida
 99 2-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-[(difenil-metiliden)amino]piridin-3-sulfonamida
 100 5-Amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 101 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida
 15 102 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-sulfonamida
 103 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-[(difenilmetiliden)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida
 104 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-3-sulfonamida
 105 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida
 20 106 5-Amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]-bencensulfonamida
 107 2-[4-(Difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metiliden]-5-nitro-bencensulfonamida
 108 5-Amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 109 5-Amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 110 5-Amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metiliden]piridin-3-sulfonamida
 25 111 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-(4-flúor-1H-pirazol-1-il)piridin-3-sulfonamida
 112 5-Amino-N-[(dimetilamino)metiliden]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-piridin-3-sulfonamida
 113 1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo
 114 N-(4-Bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 115 N-(4-Bromo-3-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil)fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 30 116 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencensulfonamida
 117 N-[(Dimetilamino)metiliden]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencensulfonamida
 118 2-(4-Ciano-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 119 5-Amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida
 120 1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
 35 121 ácido 1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1H-pirazol-4-carboxílico
 122 (1-[2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil]-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo
 123 [1-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo
 124 N-[4-(4-Amino-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida
 40 125 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida
 126 N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida
 127 (±)-N-[1-(4-[(2-Clorofenil)acetil]amino)-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida
 45 128 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)
 129 N-(4-[4-[(2,2-Difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida
 50 130 N-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina
 131 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
 132 2-(2-Clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida
 133 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencensulfonamida
 55 134 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida
 135 N-[3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 138 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]bencensulfonamida
 139 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]acetamida
 140 N-[3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida
 60 141 2-(5-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 142 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil]acetamida
 143 5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol
 144 N-(2,4-Dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencensulfonamida
 145 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil]acetamida
 65 146 2-(Bencilsulfanil)-N'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida
 147 2-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

- 148 2-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencensulfonamida
 149 2-(2-Clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida
 150 N-{4-[5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 151 5-[2-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol
 5 152 N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencensulfonamida
 153 2-(2-Clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida
 154 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
 155 N-{3-[(2,4-Dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida
 156 3-(4-[(2-clorofenil)acetil]amino)-2-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}fenil)-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo
 10 157 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]-4-(1H-pirrol-3-il)fenil}acetamida
 158 2-(2-Clorofenil)-N-[3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil}acetamida
 159 2-(2-Clorofenil)-N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-[(dimetilamino)metilen]sulfamoil]fenil}acetamida.

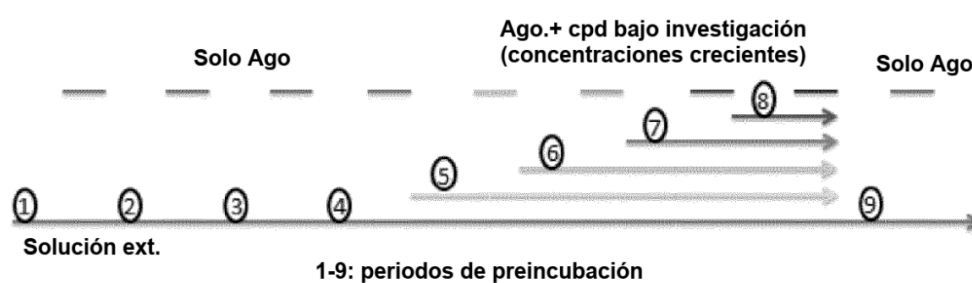


Fig. 1

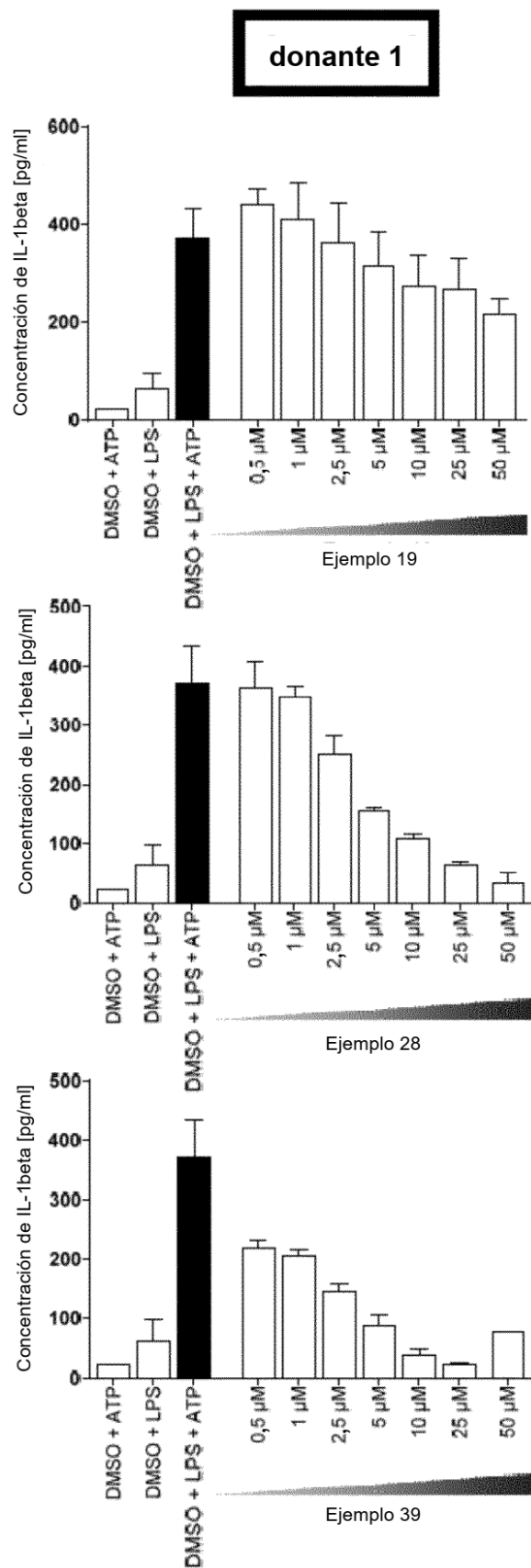


Fig. 2a(1)

donante 2

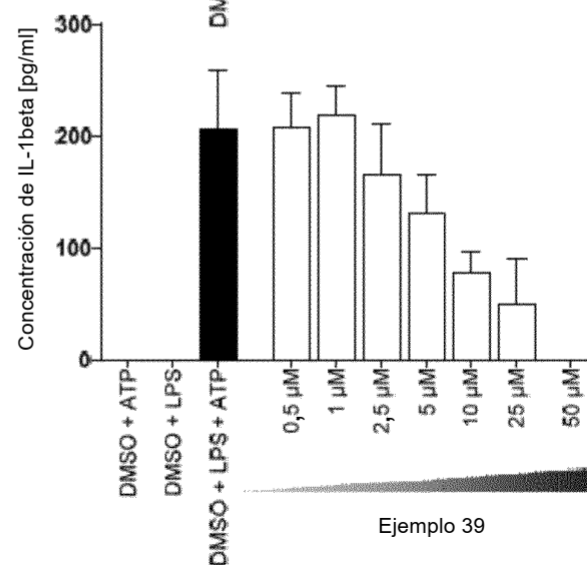
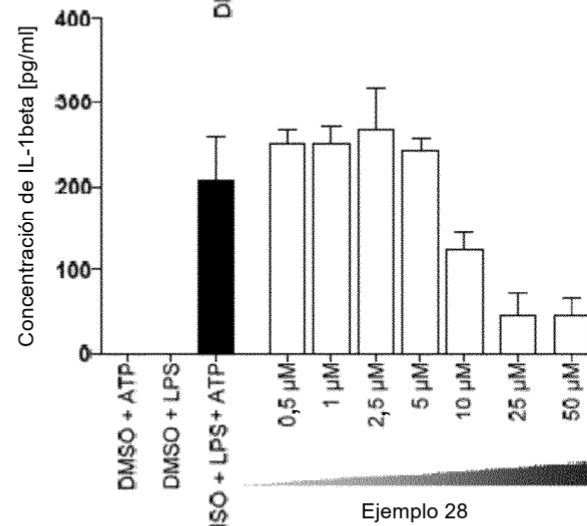
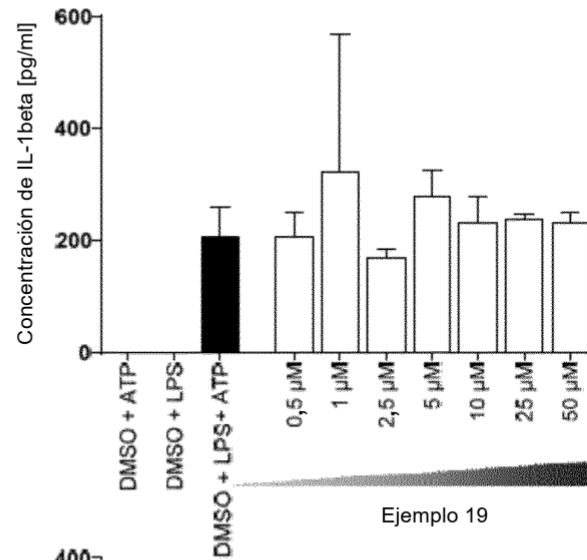


Fig. 2a(2)

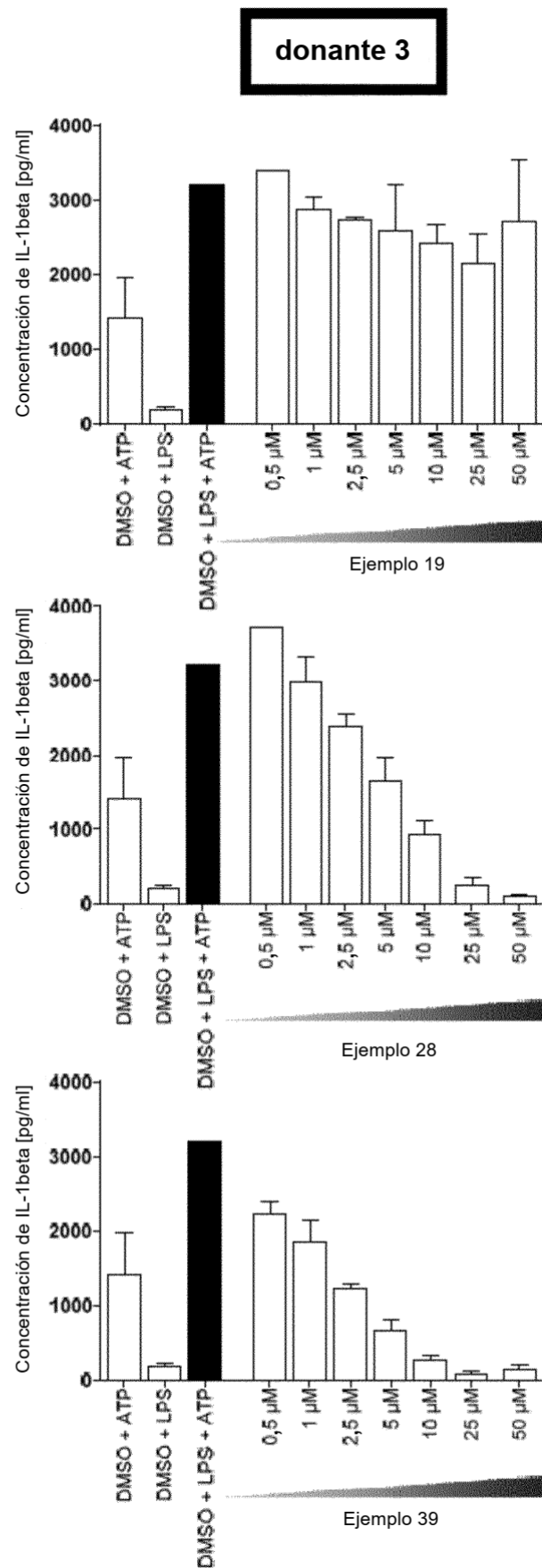


Fig. 2a(3)

donante 1

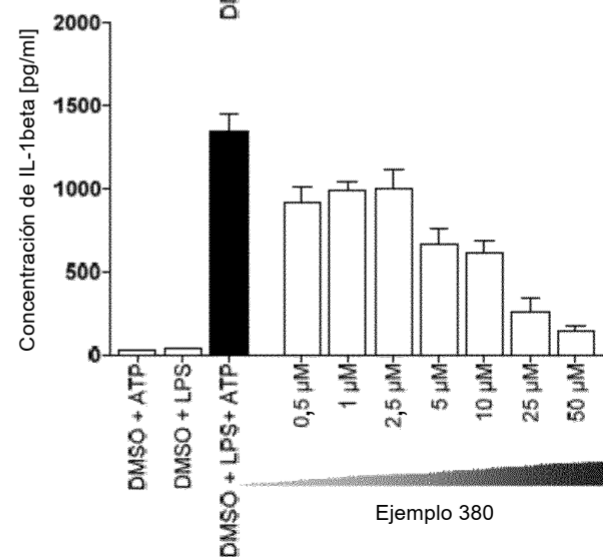
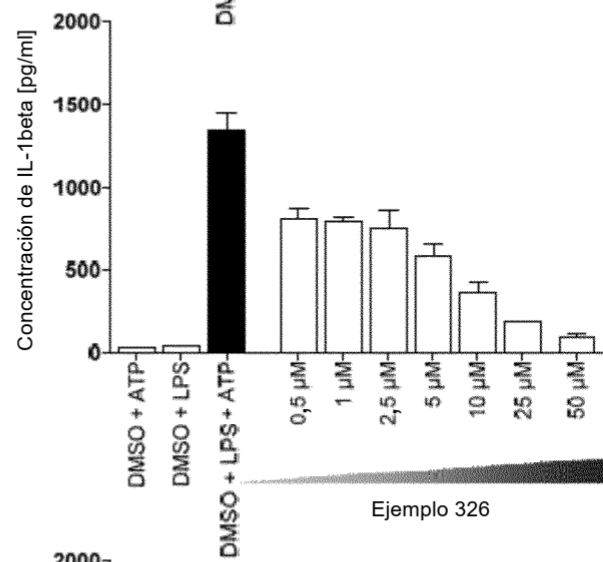
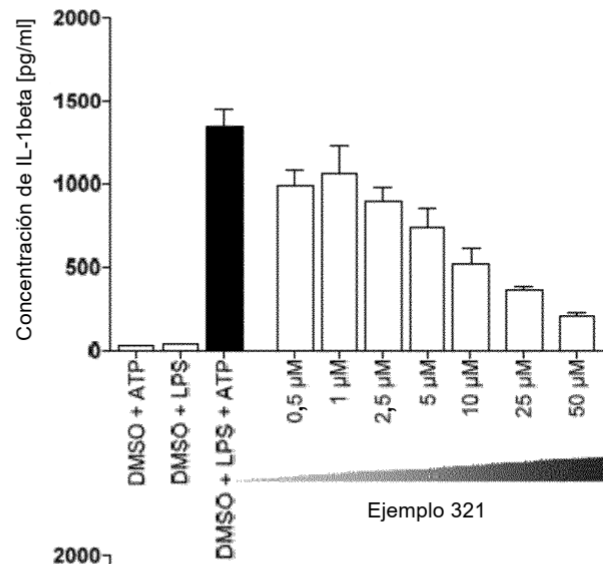


Fig. 2b(1)

donante 2

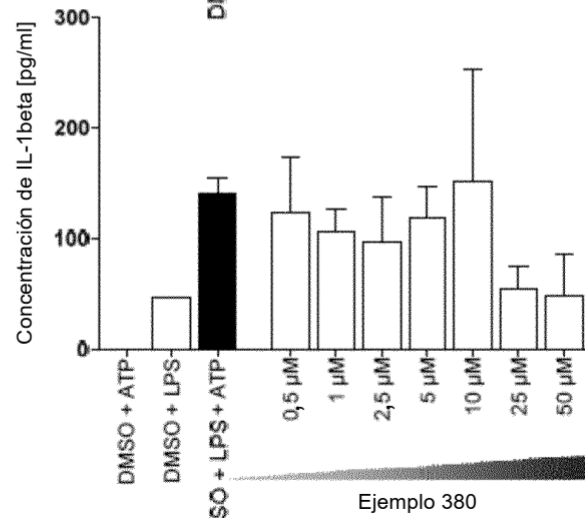
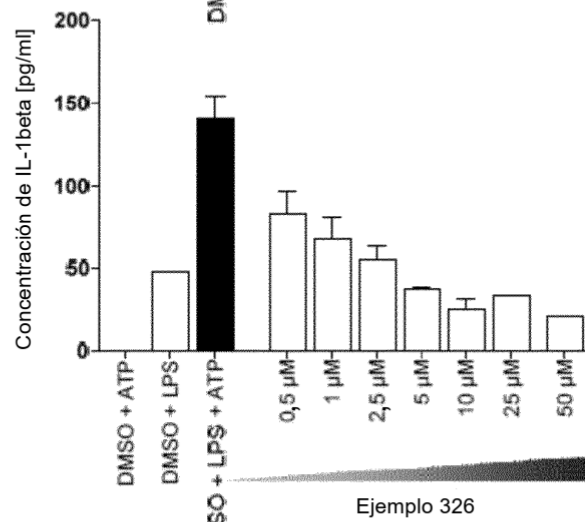
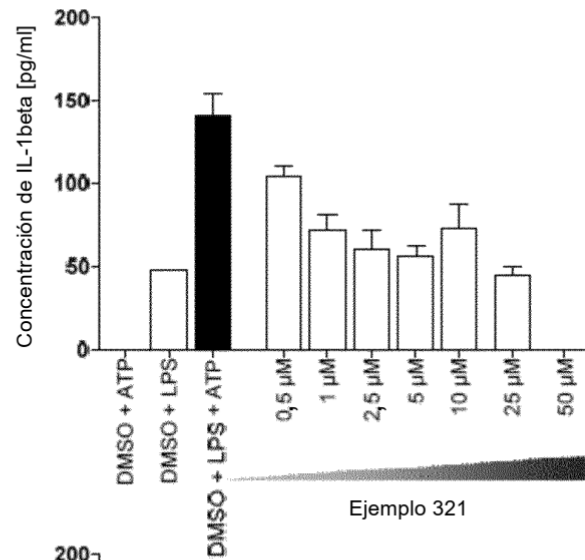
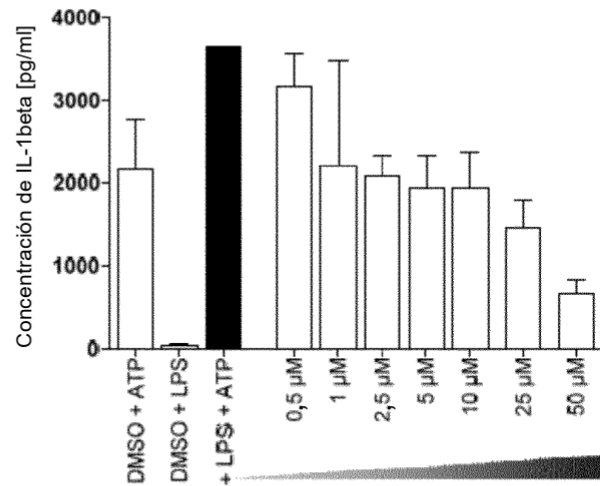
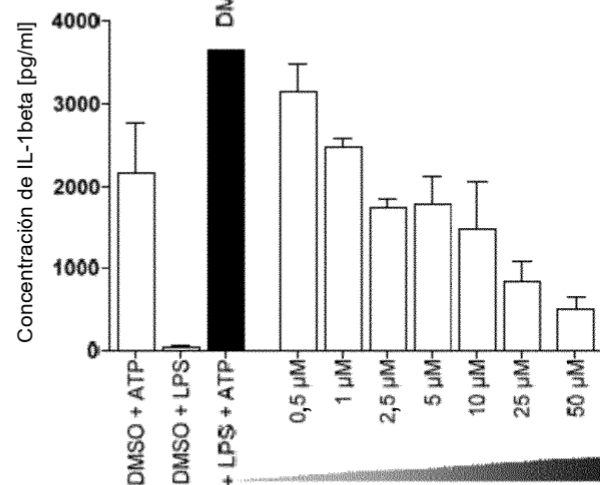


Fig. 2b(2)

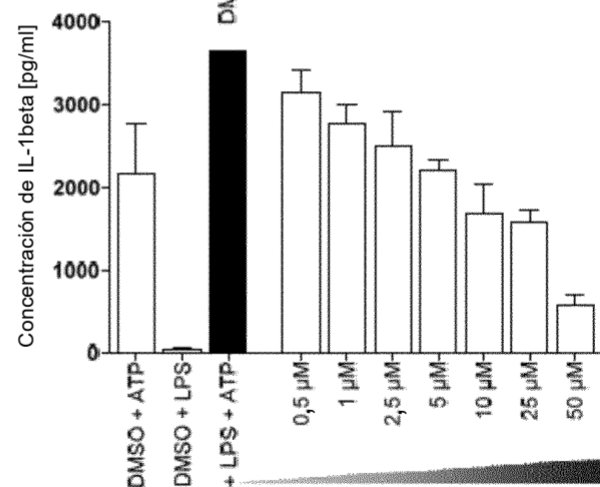
donante 3



Ejemplo 321



Ejemplo 326



Ejemplo 380

Fig. 2b(3)

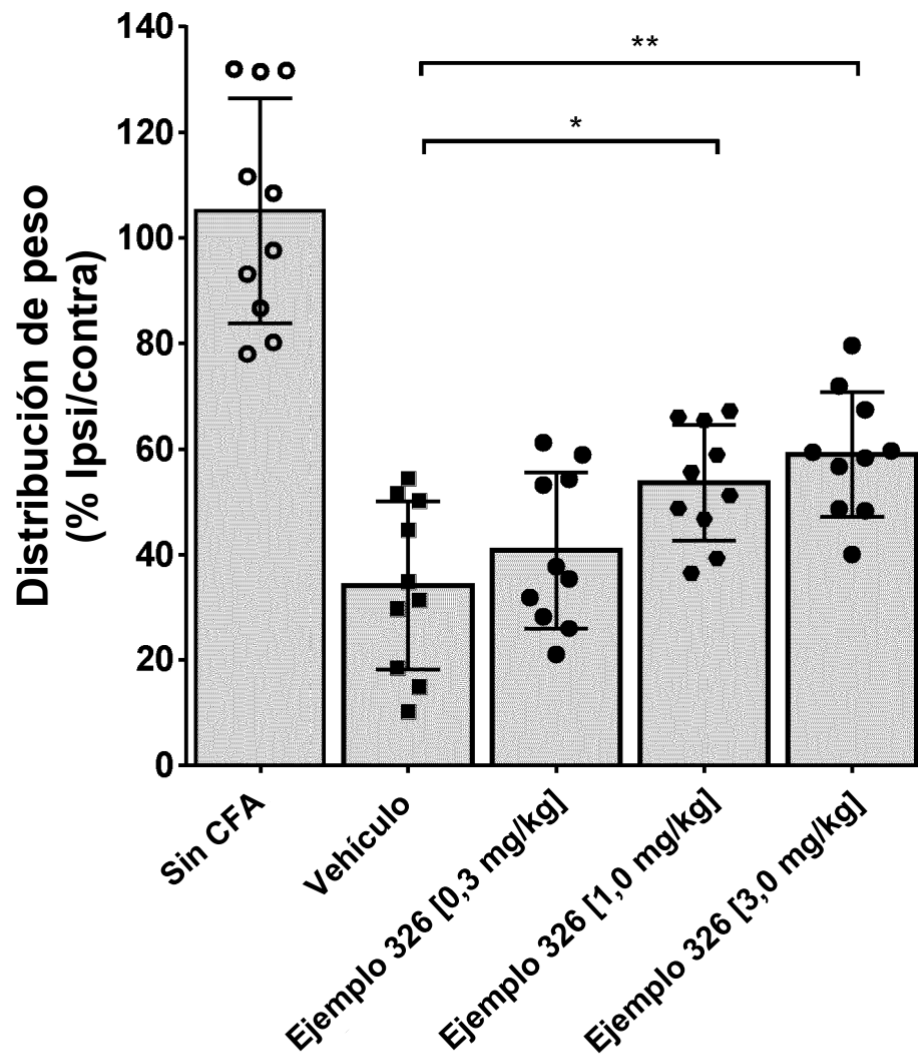


Fig. 3

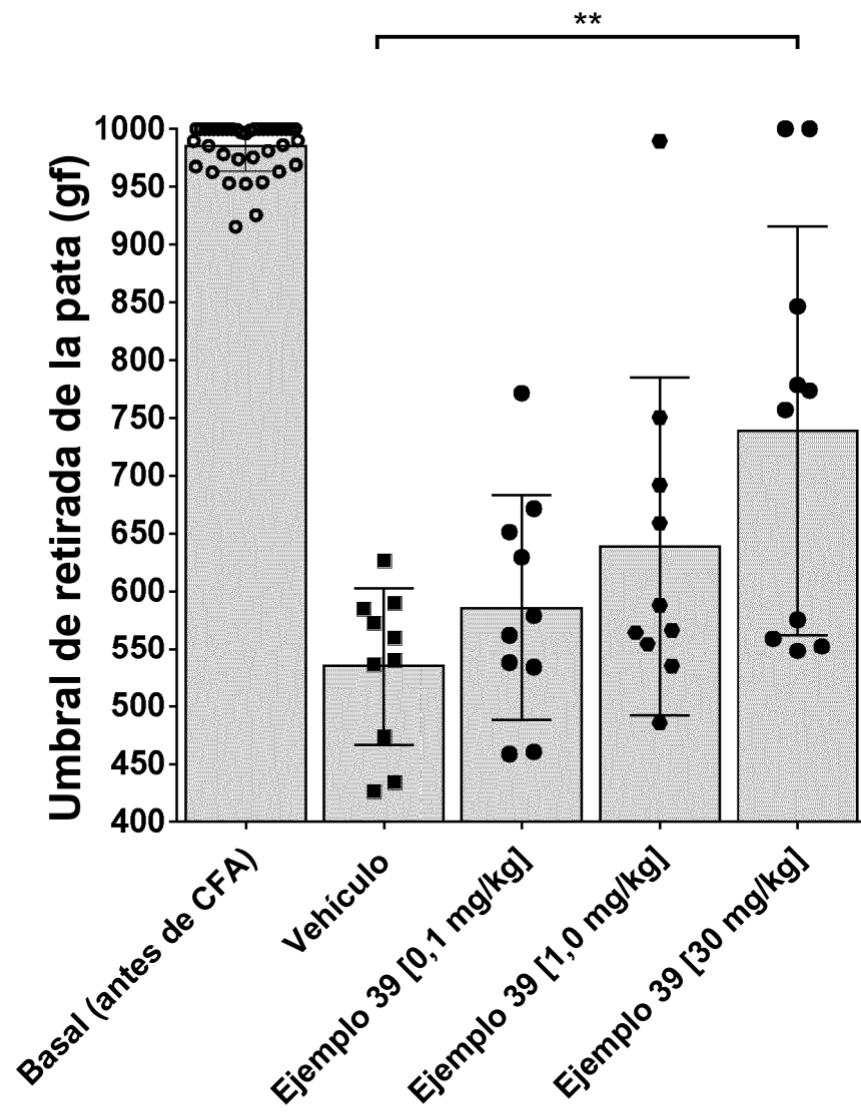


Fig. 4a

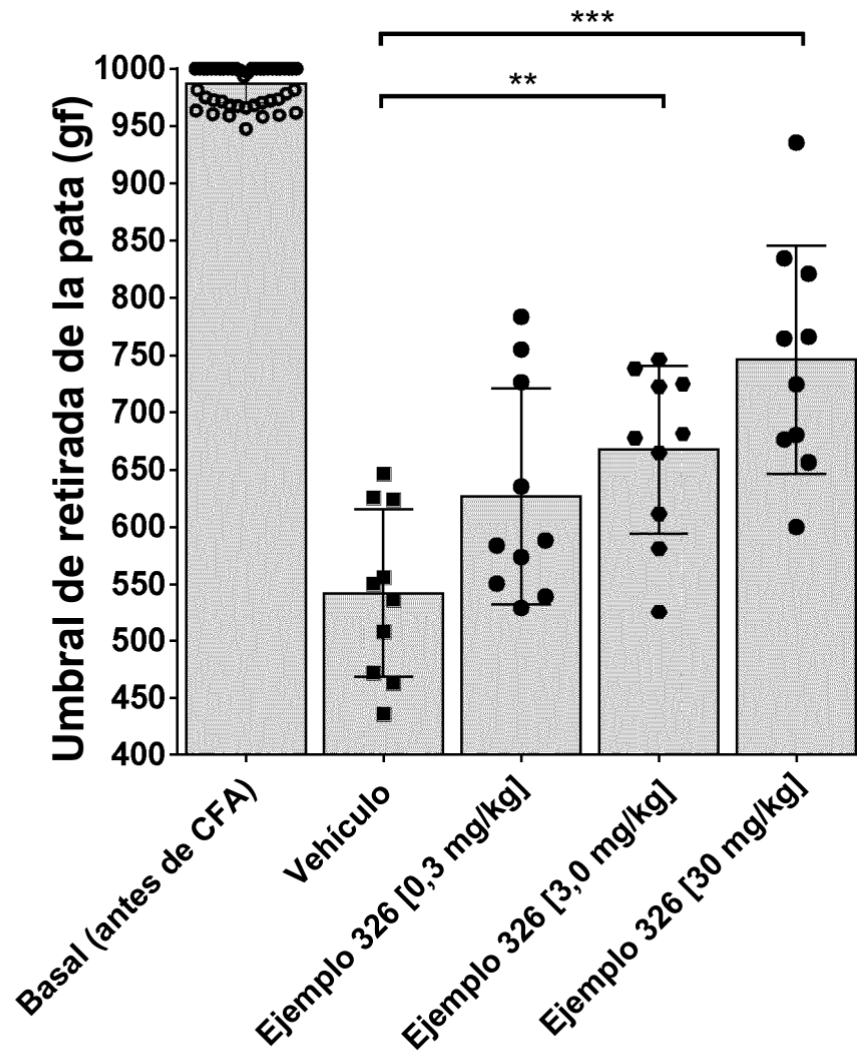


Fig. 4b