

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Esp
--	-----

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140789- -00005-0000

Fecha: 2012-08-06 15:15:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 295

**DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del solicitante

- ☐ Error Material ☒ Modificación a una solicitud
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

1. GENENTECH, INC. - 2. CURIS, INC.

Nombre o Denominación / Nombre social

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección del titular	Ciudad
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	1. DNA Way	1. South San Francisco, CA
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	2. 4 Maguire Rd.	94080-4990
		2. Lexington, MA 02421
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación.

4. Datos del trámite	
Expediente No.	<u>10 140789</u>
Aparece	<u>En el ejemplo 20 (página 112, línea 1, líneas 19-20, líneas 22-23, líneas 30-31 y página 113, líneas 9-10 se reemplaza el compuesto "N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil) benzamida"</u>
Debe ser	<u>por el compuesto "N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida".</u>
5. Anexos	
☒	Comprobante de pago No. 12-0057270 de Junio 7 de 2012, correspondiente a la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Nuevo texto de la descripción en la que se modifican las páginas 112 y 113, de acuerdo con los cambios antes citados y nuevo capítulo reivindicatorio, sobre el cual solicito se efectúe el examen de patentabilidad.
6. Firma	
<u>MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO</u> Nombre y Apellidos	<u></u> Firma
	<u>39.779.654 de Bogotá - 70.819 C.S.J.</u> C.C. T.P.

06 AGO. 2012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0057270

Bogotá D.C., Junio 07 de 2012 - 14:52:25

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380505650	07/06/2012	2.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-140789- -00005-0000

Fecha: 2012-08-06 15:15:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 295

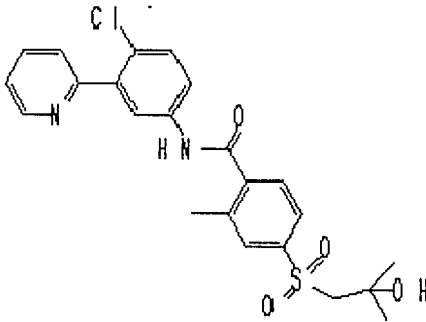
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 7 de 2012 - 14:52:30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula



2. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

INHIBIDORES PIRIDILO DE SEÑALIZACIÓN DE HEDGEHOG

Reivindicación de prioridad

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente Estadounidense
5 61/044451 presentada en 11 de Abril de 2008.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos de utilidad para terapia
y/o profilaxis en un mamífero, en particular a compuestos de piridilo que inhiben la
vía de señalización de hedgehog y resultan útiles en el tratamiento de
10 enfermedades hiperproliferativas y enfermedades mediadas por angiogénesis.

Antecedentes de la invención

La proteína hedgehog (Hh) fue identificada por primera vez en *Drosophila*
melanogaster como un gen de polaridad de segmento involucrado en el modelado
del embrión (Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)).
15 Tres ortólogos de *Drosophila* hedgehog (Sónico, del Desierto e Indio) fueron
posteriormente identificados en todos los vertebrados incluyendo peces, aves y
mamíferos. El hedgehog del desierto (DHh) se expresa principalmente en los
testículos, tanto en el desarrollo embrionario de ratones como en el roedor adulto y
el ser humano; el hedgehog indio se expresa (IHh) participa en el desarrollo de los
20 huesos durante la embriogénesis y en la formación de los huesos en el adulto; y,
el hedgehog sónico (SHh) se expresa a altos niveles en la notocorda y piso de la
placa de embriones de vertebrados en desarrollo. Los ensayos de explantos en
vitro así como la expresión ectópica de SHh en animales transgénicos ha
demostrado que SHh juega un papel clave en el modelado del tubo neuronal
25 (Echelard et al., supra.; Ericson et al., Cell 81: 747-56 (1995); Marti et al., Nature
375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., Cell 75:
1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81:445-55 (1995); Hynes et al., Neuron 19: 15-
26 (1997)). Hh además participa en el desarrollo de los miembros (Krauss et al.,
Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994)), somitas (Fan y
30 Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994)),
lungs (Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997) y la piel (Oro et al., Science 276:
817-21 (1997)). Del mismo modo, IHh y DHh participan en el desarrollo de las
células óseas, del intestino y germinales (Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4

(1997); Bellusci et al., *Dev. Suppl.* 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., *Curr. Biol.* 6: 298-304 (1996); Roberts et al., *Development* 121: 3163-74 (1995)).

SHh de origen humano se sintetiza como una proteína precursora de 45 kDa que ante el clivaje autocatalítico produce un fragmento N-terminal de 20 kDa responsable de la señalización de hedgehog normal, y un fragmento C-terminal de 25 kDa responsable de la actividad de auto procesamiento en la cual el fragmento N-terminal se conjuga con una porción de colesterol (Lee, J.J., et al. (1994) *Science* 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), *Mol. Cell Biol.* 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) *Nature* 374, 363- 366). El fragmento N-terminal comprende los residuos de aminoácidos 24-197 de la secuencia precursora de longitud completa que permanece asociada a la membrana mediante el colesterol en su término C (Porter, J.A., et al. (1996) *Science* 274, 255- 258; Porter, J.A., et al. (1995) *Cell* 86, 21-34). La conjugación con el colesterol es responsable de la localización del tejido de la señal de hedgehog.

15

En la superficie de la célula, se piensa que la señal Hh es transmitida por la proteína del dominio transmembrana Patched 12 (Ptc) (Hooper y Scott, *Cell* 59: 751-65 (1989); Nakano et al., *Nature* 341: 508-13 (1989)) y el receptor tipo acoplado a proteína G Smoothened (Smo) (Alcedo et al., *Cell* 86: 221-232 (1996); van den Heuvel y Ingham, *Nature* 382: 547-551 (1996)). Amba evidencia genética y bioquímica sopora un modelo de receptor donde Ptc y Smo son parte del complejo receptor multicomponente (Chen y Struhl, *Cell* 87: 553-63 (1996); Marigo et al., *Nature* 384: 176-9 (1996); Stone et al., *Nature* 384: 129-34 (1996)). Al unirse Hh a Ptc, se alivia el efecto inhibitorio nirmal de Ptc sobre Smo, permitiendo que Smo transduzca la señal Hh a través de la membrana plasmática. Sin embargo, el mecanismo exacto a través del cual Ptc controla la actividad de Smo aún no ha sido clarificado.

25

La cascada de señalización iniciada por Smo da como resultado la activación de los factores de transcripción Gli que se translocan en el núcleo donde controlan la transcripción de los genes blanco. Se ha demostrado que Gli influencia la transcripción de los inhibidores del camino de Hh como Ptc y Hip1 en un bucle de retroalimentación negativo indicando que es necesario un control estricto del

30

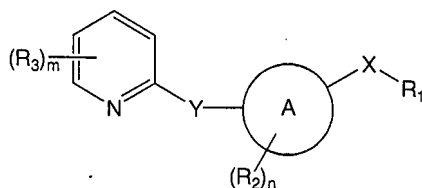
camino de Hh para una adecuada diferenciación celular y formación de los órganos. La activación no controlada del camino de señalización Hh está asociada a ciertas malignidades en particular aquellas del cerebro, la piel los músculos, así como a la angiogénesis. Una explicación para ello radica en que se ha demostrado que el camino de Hh regula la proliferación celular en adultos mediante la activación de los genes involucrados en el avance del ciclo celular como ciclina D que participa en la transición G1-S. Además, SHh bloquea el arresto del ciclo celular mediado por p21, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina. La señalización de Hh además tiene participación en el cáncer induciendo componentes en la vía EGFR (EGF, Her2) que está relacionada con la proliferación así como en los componentes en los caminos PDGF (PDGF α) y VEGF involucrados en la angiogenesis. La pérdida de mutaciones funcionales en el gen Ptc ha sido identificada en pacientes con síndrome de nevo de células basales (BCNS), una enfermedad hereditaria caracterizada por múltiples carcinomas de células basales (BCCs). Las mutaciones del gen Ptc disfuncionales además se han asociado con un gran porcentaje de tumores de carcinomas de células basales esporádicos (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Se cree que la pérdida de la función de Ptc provoca una señalización de Smo descontrolada en el carcinoma de células basales. Asimismo, se han identificado mutaciones de Smo de activación en tumores BCC esporádicos (Xie et al., Nature 391: 90-2 (1998)), lo cual acentúa el rol de Smo como la sub-unidad de señalización en el complejo receptor para SHh.

Se han investigado varios inhibidores de la señalización de hedgehog como Ciclopamina, un alcaloide natural que ha demostrado arrestar el ciclo celular en G0-G1 e inducir la apoptosis en SCLC. Se cree que la Ciclopamina inhibe Smo uniéndose a su bundle heptahélico. Se ha demostrado que foscolina inhibe el camino de Hh caudal abajo desde Smo activando la proteína quinasa A (PKA) que mantiene los factores de transcripción Gli inactivos. A pesar de los avances con estos y otros compuestos, aún se necesitan inhibidores potentes del camino de señalización de hedgehog.

Resumen de la invención

En un aspecto de la presente invención se proveen nuevos inhibidores de hedgehog que poseen la fórmula general (I)

5



en la cual

A es un carbociclo o heterociclo;

10 X es alquileo, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO o $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$;

Y está ausente, CHR_4 , O, S, SO, SO_2 o NR_4 ;

R_1 es seleccionado del grupo integrado por alquilo, un carbociclo o un heterociclo

15 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en tanto dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida,

20 carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acilo;

R_2 es halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo o alcoxi cada uno de los cuales

25 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi;

R_3 es halógeno, hidroxilo, carboxilo alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, un carbociclo o un heterociclo en tanto cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo y heterociclo está

opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi;

R₄ es H o alquilo;

m es 0-3;

5 n es 0-3;

y sales y solvatos de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proveen composiciones que comprenden compuestos de la fórmula I y un portador, diluyente o excipiente.

10

En otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un mamífero que lo necesita.

15 En otro aspecto de la invención, se provee un método para inhibir la señalización de hedgehog en una célula que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de la fórmula I.

En otro aspecto de la invención, se provee un método para tratar una enfermedad o condición asociada con la señalización de hedgehog en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I.

20 En otro aspecto de la invención, se proveen procesos para preparar los compuestos de la invención.

25

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

30 “Acilo” hace referencia a un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R en la cual R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en tanto el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo responden a la definición de la presente. Los

grupos acilo incluyen alcanilo (por ejemplo acetilo), aroilo (por ejemplo benzoilo), y heteroarilo.

“Alquilo” hace referencia a un grupo hidrocarburo alifático saturado o insaturado (es decir, alquenilo, alquinilo) ramificado o sin ramificar, que posee hasta 12 átomos de carbono salvo indicación en contrario. Cuando se usa como parte de otro término, por ejemplo “alquilamino”, la porción alquilo preferentemente es una cadena de hidrocarburos saturada, sin embargo además incluye cadenas de hidrocarburos insaturadas como “alquenilamino” y “alquinilamino. “Alquilfosfinato” hace referencia a un grupo alquilo $-P(O)R$ en el cual R es H, alquilo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo, y similares. Los términos “alquilo inferior” “C₁-C₄ alquilo” y “alquilo de 1 a 4 átomos de carbono” son sinónimos y se emplean indistintamente para hacer referencia a metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butilo o t-butilo. Salvo indicación en contrario, los grupos alquilo sustituidos pueden contener uno (preferentemente), dos, tres o cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituidos antes mencionados incluyen, entre otros; cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquilooxicarbonilmetilo, aliloxicarbonilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(iso-propilo), 2-carbamoiloxietilo y similares. El grupo alquilo puede además ser sustituido con un grupo carbociclo. Los ejemplos incluyen grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetil, así como los correspondientes grupos etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Los alquilo sustituidos preferidos son metilos sustituidos por ejemplo un grupo metilo sustituido por los mismos sustituyentes que el grupo “C_n-C_m alquilo sustituido”. Los ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo tetrahidropiraniloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo,

bromometilo y yodometilo.

“Amidina” o “amidino” hace referencia al grupo $-C(NH)-NRR$ donde cada R es independientemente H, OH, alquilo, alcoxi, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo sustituido con carbociclo o un alquilo sustituido con heterociclo; o ambos grupos R juntos forman un heterociclo. Una amidina preferida es el grupo $-C(NH)-NH_2$.

“Amino” denota aminas primarias (es decir $-NH_2$), secundarias (es decir $-NRH$) y terciarias (es decir $-NRR$) donde R es independientemente alquilo, un carbociclo (por ejemplo arilo), un heterociclo (por ejemplo heteroarilo), alquilo sustituido con carbociclo (por ejemplo bencilo) o un alquilo sustituido con heterociclo o alternativamente dos grupos R junto con el átomo de nitrógeno del cual dependen forman un heterociclo. Las aminas secundarias y terciarias específicas son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina. Las aminas secundarias y terciarias específicas son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

Un “grupo de protección amino” de acuerdo a la presente hace referencia a un derivado de los grupos comúnmente empleados para bloquear o proteger un grupo amino mientras las reacciones se llevan a cabo sobre otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos de protección incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como también muchos derivados de N-heteroátomos que pueden ser removidos para regenerar el grupo amino deseado. Los grupos de protección amino preferidos son Boc, Fmoc y Cbz. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, y T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. La expresión “amino protegido” hace referencia a un grupo amino sustituido con uno de los grupos de protección amino precedentes.

El término "arilo" solo o como parte de otro hace referencia a un grupo aromático carbocíclico fusionado o no con el número of átomos de carbono designado o en caso de no estar designado, de hasta 14 átomos de carbono. Los grupos arilo

5 incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo y similares (véase por ejemplo *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]). En una realización específica arilo puede ser fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido denota un grupo fenilo o grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, como 1-2, 1-3 o 1-4 sustituyentes seleccionados, salvo indicación

10 en contrario, entre halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxí, hidroxí protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo C₁-C₆ alquilo), alcoxi (por ejemplo C₁-C₆ alcoxi), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfoniloamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, heterociclilo, arilo,

15 u otros grupos especificados. Uno o más sustituyentes metina (CH) y/o metileno (CH₂) en estos sustituyentes pueden a su vez ser sustituidos con un grupo similar a los antes descriptos. Los ejemplos de la expresión "fenilo sustituido" incluyen entre otros un grupo mono- o di(halo)fenilo como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o di(hidroxí)fenilo como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados hidroxí protegidos de los mismos y similares; un grupo nitrofenilo como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo como 4-

20 metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(iso-propilo)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propilo)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4- trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo como 4-carboxifenilo, ; mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroxí protegido)metil)fenilo como 3-(hidroxí protegido)metil)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometil protegido)fenilo como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometil protegido) fenilo; o

25 30

un mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo como 3-(N-metilsulfonilamino)) fenilo. Además, la expresión "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituidos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como también grupos fenilo trisustituidos donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenilo sulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituidos donde los sustituyentes son diferentes como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenilo sulfonilamino. Los grupos fenilo sustituidos incluyen 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi -6- metil sulfonil aminofenilo. Los anillos arilo fusionados pueden además estar sustituidos con cualquiera (por ejemplo 1, 2 o 3) de los sustituyentes especificados en la presente como los grupos alquilo sustituidos.

"Carbamoilo" hace referencia a un aminosustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula $-C(O)N(R)_2$ en la cual R es H, hidroxilo, alcoxi, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alcoxi, o alquilo sustituido con heterociclo o alcoxi donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo responden a la definición de la presente. Los grupos carbamoilo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo etilaminocarbonilo, Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por ejemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo) un heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo piperizinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo piridilaminocarbonilo).

"Carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo" y "carbociclo" solo y cuando se usan como una porción en un grupo complejo como un grupo carbocicloalquilo, hace referencia a un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que posee de 3 a 14 átomos de carbono y preferentemente 3 a 7 átomos de carbono que pueden ser saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos. Los grupos carbocíclico saturados preferidos incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y

ciclohexilo y más aún ciclopropilo y ciclohexilo y más aún ciclohexilo. Los carbociclos insaturados preferidos son aromáticos por ejemplo grupos arilo de acuerdo a la definición anterior, más aún fenilo. Los términos “carbociclilo sustituido”, y “carbociclo sustituido” salvo indicación en contrario hacen referencia
5 a estos grupos sustituidos por los mismos sustituyentes que el grupo “alquilo sustituido”.

“Grupo de protección carboxi” de acuerdo a la presente hace referencia a uno de los derivados éster del grupo ácido carboxílico comúnmente empleado para
10 bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos de protección de ácido carboxílico incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilenedioxibencilo, benzhidrilo, 4,4'-dimetoxibenzhidrilo,
15 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrilo, alquilo como t-butilo o t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, phenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butilo)metilsilil)etilo, p-toluenosulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y porciones similares. La especie de grupo de
20 protección carboxi empleada no es crítica en la medida en que el ácido carboxílico derivado sea estable a la condición de la o las reacciones subsecuentes sobre otras posiciones de la molécula y pueda ser removida en el momento adecuado sin alterar el resto de la molécula. En particular, es importante no someter una molécula carboxi protegida a bases nucleofílicas
25 fuertes, como hidróxido de litio o NaOH, o condiciones reductivas que empleen hidruros metálicos altamente activados como LiAlH_4 . (Tales condiciones de remoción rigurosas además pueden ser evitadas cuando se eliminan grupos de protección amino y grupos de protección hidroxilo, según se expone seguidamente.) Los grupos de protección de ácido carboxílico preferidos son
30 grupos alquilo (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo), alilo, bencilo y p-nitrobencilo. Los grupos de protección carboxi similares usados en cefalosporina, penicilina y péptidos también pueden ser empleados en la protección de los sustituyentes de grupos carboxi. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene

y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5. La expresión "carboxi protegido" hace referencia a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos de protección carboxi precedentes.

"Guanidina" hace referencia al grupo -NH-C(NH)-NHR donde R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, un alquilo carbociclo-sustituido, o un alquilo sustituido con heterociclo. Un grupo guanidina específico es -NH-C(NH)-NH_2 .

Las expresiones "grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo", o "heterociclo" solas y cuando se usan como una porción en un grupo complejo como un grupo heterocicloalquilo, se emplean indistintamente y hacen referencia a cualquier anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o non-aromático que posee el número de átomos designado, en general entre 5 y aproximadamente 14 átomos de anillo, donde los átomos del anillo son carbono y por lo menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno) y preferentemente 1 a 4 heteroátomos. "Heterociclosulfonilo" hace referencia a un grupo $\text{-SO}_2\text{-heterociclo}$; "heterociclosulfinilo" hace referencia a un grupo -SO-heterociclo . Típicamente, un anillo de 5 miembros posee de 0 a 2 doble enlaces y el anillo de 6- o 7-miembros posee 0 a 3 doble enlaces y los heteroátomos nitrógeno o azufre pueden opcionalmente oxidarse (por ejemplo SO , SO_2), y todo heteroátomo nitrógeno puede opcionalmente cuaternizarse. Los heterociclos no aromáticos preferidos incluyen morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrofurano, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidínilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinil y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterociclo de acuerdo a la definición anterior covalentemente unido a un grupo alquilo de acuerdo a la definición anterior. Los heterociclos de 5 miembros preferidos que contienen un átomo de azufre u oxígeno y uno a tres átomos de nitrógeno incluyen tiazolilo, en particular tiazol-2-ilo y tiazol-2-ilo N-óxido, tiadiazolilo, en

particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, preferentemente oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Los anillo heterociclos de cinco miembros preferidos que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, preferentemente imidazol-2-ilo; triazolilo, preferentemente 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, preferentemente 1H-tetrazol-5-ilo. Los heterociclos de 5 miembros benzo-fusionados preferidos son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y benzimidazol-2-ilo. Los heterociclos de 6 miembros preferidos contienen uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno, por ejemplo piridilo, como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo; pirimidilo, preferentemente pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, preferentemente 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinil. Se prefieren piridina N-óxidos y piridazina N-óxidos y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo. Los sustituyentes para heterociclos opcionalmente sustituidos, y otros ejemplos de sistemas de anillos de 5 y 6 miembros antes expuestos pueden encontrarse en W. Druckheimer *et al.*, Patente Estadounidense Número 4,278,793.

“Heteroarilo” solo y cuando se emplea como una porción en un grupo complejo como un grupo heteroaralquilo, hace referencia a cualquier sistema de anillos mono-, bi-, o tricíclico aromático que posee el número de átomos designado donde por lo menos un anillo es un anillo de 5-, 6- o 7-miembros que contiene entre uno y cuatro heteroátomos seleccionados del grupo integrado por nitrógeno, oxígeno, y azufre, y preferentemente por lo menos un heteroátomo es nitrógeno (*Lang's Handbook of Chemistry, supra*). Se incluyen en la definición los grupos bicíclicos donde cualquiera de los anillos heteroarilo precedentes se fusionan con un anillo de benceno. Se prefieren los heteroarilos en los cuales nitrógeno u oxígeno es el heteroátomo. Los siguientes sistemas de anillos son ejemplos de los grupos heteroarilo (sustituidos o insustituidos) indicados mediante la expresión “heteroarilo”: tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo,

tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinil y purinilo, así como también derivados benzo fusionados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un grupo particularmente preferido de "heteroarilos" incluye; 1,3-tiazol-2-ilo, 4-

5 (carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal de sodio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, sal de sodio 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,

10 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sodio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sodio de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-

15 tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-2-ilo N-óxido, 6-metoxi-2-(n-oxide)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-

20 astriazin-3-ilo, sal de sodio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal de sodio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-

25 aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Un grupo alternativo de "heteroarilos" incluye; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal de sodio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sodio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo,

30 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sodio de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, sal de sodio de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-

metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo, y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.

“Grupo de protección hidroxí” de acuerdo a la presente hace referencia a un derivado del grupo hidroxí comúnmente empleado para bloquear o proteger el grupo hidroxí mientras las reacciones se llevan a cabo sobre otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos de protección incluyen los grupos tetrahidropiraniloxi, benzoilo, acetoxi, carbamoiloxi, bencilo, y sililéteres (por ejemplo TBS, TBDPS). Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, y T.W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. la expresión “hidroxí protegido” hace referencia a un grupo hidroxí sustituido con uno de los grupos de protección hidroxí precedentes.

Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales de adición ácidas y básicas. La “sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable” hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológica o de otro modo indeseables, constituidas por ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfónico y similares, y los ácidos orgánicos pueden ser seleccionados entre ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares.

Las "sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, TEA, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases no tóxicas orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclohexilamina, colina, y cafeína.

15

"Fosfinato" hace referencia a $-P(O)R-OR$ donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos fosfinato específicos son alquilsfosfinato (es decir $-P(O)R-O$ -alquilo), por ejemplo $-P(O)Me-OEt$.

20

"Sulfamoilo" hace referencia a $-SO_2-N(R)_2$ donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfamoilo específicos son alquilsulfamoilo, por ejemplo metilsulfamoilo ($-SO_2-NHMe$); arilsulfamoilo, por ejemplo fenilsulfamoilo; aralquilsulfamoilo, por ejemplo bencilsulfamoilo.

25

"Sulfinilo" hace referencia a un grupo $-SO-R$ donde R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfinilo específicos son alquilsulfinilo (es decir $-SO$ -alquilo), por ejemplo metilsulfinilo; arilsulfinilo (es decir $-SO$ -arilo) por ejemplo fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por ejemplo bencilsulfinilo.

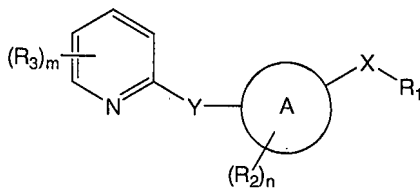
30

“Sulfonamida” hace referencia a $-NR-SO_2-R$ donde cada R es independientemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo), un carbociclo o un heterociclo. Los grupos sulfonamida específicos son alquilsulfonamida (por ejemplo $-NH-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonamida; arilsulfonamida (es decir $-NH-SO_2$ -arilo) por ejemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por ejemplo bencilsulfonamida.

“Sulfonilo” hace referencia a un grupo $-SO_2-R$ donde R es alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo o heterocicloalquilo. Los grupos sulfonilo específicos son alquilsulfonilo (es decir $-SO_2$ -alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

La frase “y sales y solvatos de los mismos” de acuerdo a la presente hace referencia a que los compuestos de la invención pueden encontrarse en una o una mezcla de sales y solvatos. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser estar sustancialmente puro en una sal o solvato o de lo contrario en una mezcla de dos o más sales o solvatos.

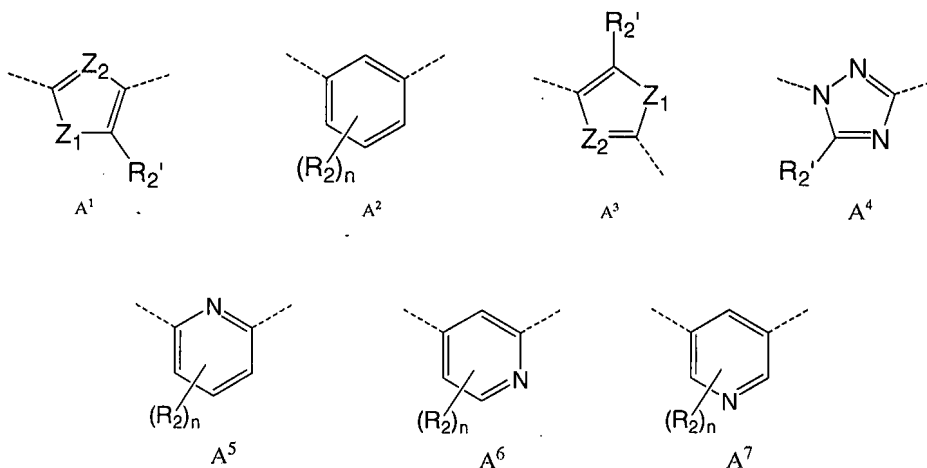
La presente invención provee nuevos compuestos que poseen la fórmula general I:



donde A, X, Y, R_1 , R_2 , y R_3 responden a la definición de la presente.

A es un anillo carbociclo o heterociclo sustituido con 0 a 3 (por ejemplo n es 0-3) grupos R_2 seleccionados del grupo integrado por halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo

o alcoxi cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi;. En una realización específica, A está opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo. En la realización específica A está opcionalmente sustituido con benceno, tiofeno, tiazol, imidazol, pirrol, N-alquil pirrol, piridina, pirazol o N-alquilo pirazol. En una realización específica A es un anillo seleccionado del grupo integrado por A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ y A⁷:



10

donde Z₁ es O, S o NR₅ en tanto R₅ es H o alquilo; Z₂ es CH, CR₂' o N; R₂ es halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo o alcoxi cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi; R₂' es H, halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo o alcoxi cada uno de los cuales opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo o alcoxi; y n es 0-3. En una realización específica A es el anillo de la fórmula A¹. En una realización específica, A es el anillo de la fórmula A¹ donde Z₁ es S y Z₂ es CH o N. En otra realización, A es el anillo de la fórmula A¹ donde Z₁ es S y Z₂ es CH, es decir tiofeno. En otra realización, A es el anillo de la fórmula A¹ donde Z₁ es S y Z₂ es N, es decir tiazol. En otra realización, A es el anillo de la fórmula A¹ donde R₂' es H. En una realización, A es el anillo de la fórmula A¹ donde R₂' es metilo. En otra realización, A es el anillo A¹ donde R₂' es metilo. En una realización específica A es el anillo A². En otra realización, A es el anillo de la fórmula A¹ donde R₂ puede estar ausente, es decir n es 0. En otra realización, n es 1 y R₂ es Cl. En otra realización específica A es el anillo de la fórmula A³. En una realización, A es un anillo de la fórmula A³ donde Z₁ es S y Z₂

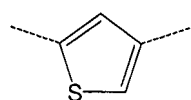
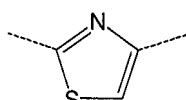
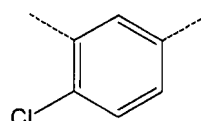
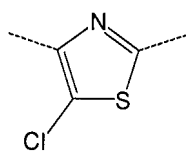
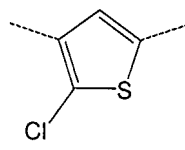
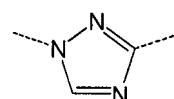
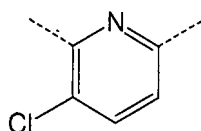
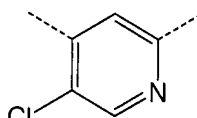
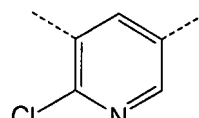
20

25

es N, es decir un tiazol. En otra realización, A es un anillo de la fórmula A³ donde Z₁ es S, Z₂ es N y R₂' es Cl. En otra realización, A es un anillo de la fórmula A³ donde Z₁ es S, Z₂ es CH (es decir tiofeno) y R₂' es Cl.

5

En una realización específica A es el anillo A^{1a}, A^{1b}, A^{2a}, A^{3a}, A^{3b}, A^{4a}, A^{5a}, A^{6a}, A^{7a},:

A^{1a}A^{1b}A^{2a}A^{3a}A^{3b}A^{4a}A^{5a}A^{6a}A^{7a}

10

15 En una realización específica A es el anillo de la fórmula A^{1a}. En otra realización A es el anillo de la fórmula A^{1b}. En otra realización A es el anillo de la fórmula A^{2a}. En otra realización A es el anillo de la fórmula A^{3a}. En otra realización A es el anillo de la fórmula A^{3b}. En otra realización A es el anillo de la fórmula A^{4a}.

20 X es alquileo, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO o NR₄PO(OH) donde R₄ es H o alquilo. En una realización específica X es NR₄C(O) que forma un enlace amida entre el anillo A y R₁. En otra realización, X es NR₄C(S), que forma un enlace de tioamida entre el anillo A y R₁. En otra realización, X es NR₄C(O)NH que forma un enlace urea entre el anillo A y R₁. En otra realización X es

25

$\text{NR}_4\text{C(S)NH}$ con el cual NR_2 forma un enlace tiourea entre el anillo A y R_1 . En otra realización X es $\text{N(C(O)R}_1\text{)C(O)}$ es decir un nitrógeno con dos grupos $-\text{C(O)R}_1$ pendientes del mismo.

- 5 Y está ausente, CHR_4 , O, S, SO, SO_2 o NR_4 donde R_4 mantienen la definición de la presente. En una realización específica Y es CHR_4 . En una realización específica Y es NR_4 . En una realización específica Y es O. En una realización específica Y es S. En una realización específica Y es SO. En una realización específica Y es SO_2 . En otra realización Y está ausente es decir el anillo A está
10 directamente unido al anillo piridilo en la posición 2.

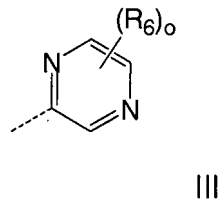
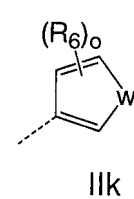
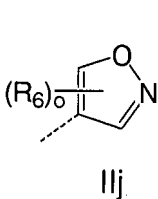
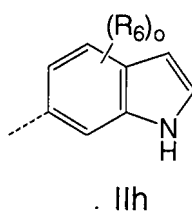
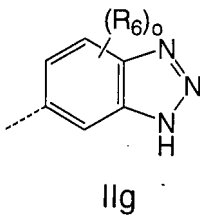
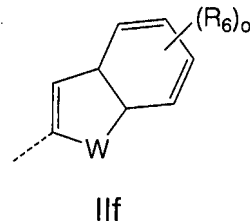
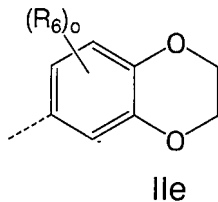
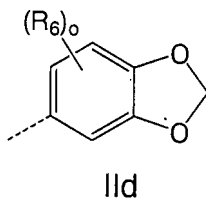
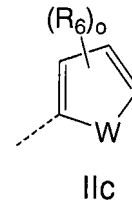
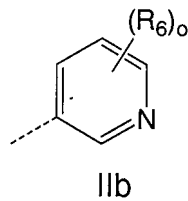
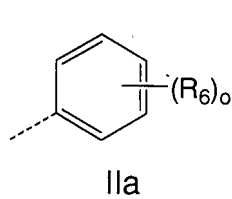
R_1 es seleccionado del grupo integrado por alquilo, un carbociclo o un heterociclo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno,
15 amino, carboxilo amidino, guanidino, carbonilo (es decir $=\text{O}$), nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en tanto dicho amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido
20 con, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo.

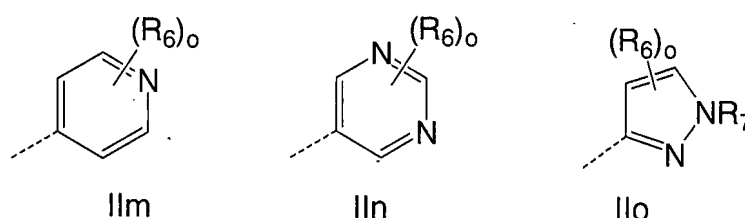
25

En otra realización R_1 es seleccionado del grupo integrado por alquilo, un carbociclo o un heterociclo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo (es decir $-\text{CONR}$ -alquilo
30 donde R es H o alquilo), alcanoilamina (es decir $-\text{NRCO}$ -alquilo donde R es H o alquilo), alquilsulfamoilo (es decir $-\text{SO}_2\text{NR}$ -alquilo donde R es H o alquilo), alquilsulfonamida (es decir $-\text{NR-SO}_2$ -alquilo donde R es H o alquilo), un carbociclo o un heterociclo; en tanto dicho sustituyente amino, alquilo, acilo, alquilsulfonilo,

alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida; carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acil.

En una realización específica R_1 es un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización específica R_1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En otra realización específica R_1 es un grupo piridina opcionalmente sustituido. En una realización específica R_1 posee la fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, Ili, IIj, IIk, III, IIm, IEn o Ilo:





donde W es O, S o NR_7 donde R_7 es H, alquilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo en tanto dicho alquilo, acilo, carbociclo y heterociclo está respectivamente opcionalmente sustituido con 1-3 aminos, halógenos, hidroxilos y haloalquilos; o es 0-3. En una realización específica W es S.

R_6 en cada caso es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carboxilo amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en tanto dicho sustituyente amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxi, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo carbonilo, o un amino, alquilo, alcoxi, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo carbonilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, un carbociclo o un heterociclo.

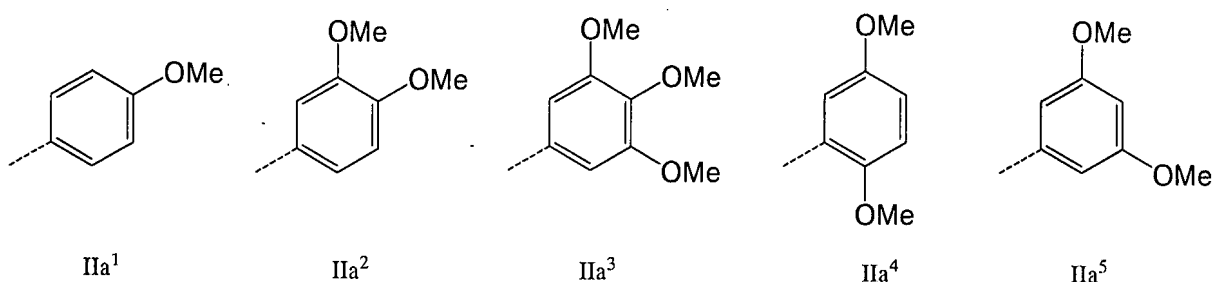
En una realización específica R_6 en cada caso es independientemente hidroxilo, halógeno, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, un carbociclo o un heterociclo; en tanto dicho sustituyente amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxi, alquilcarbamoilo, alcanoilamina, alquilsulfamoilo, alquilsulfonamida, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con amino, halógeno, hidroxilo, carbonilo, o un carbociclo o heterociclo que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi o acil.

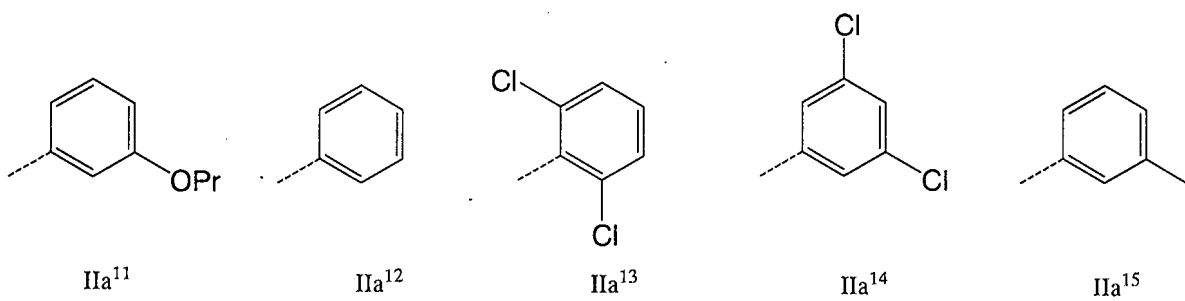
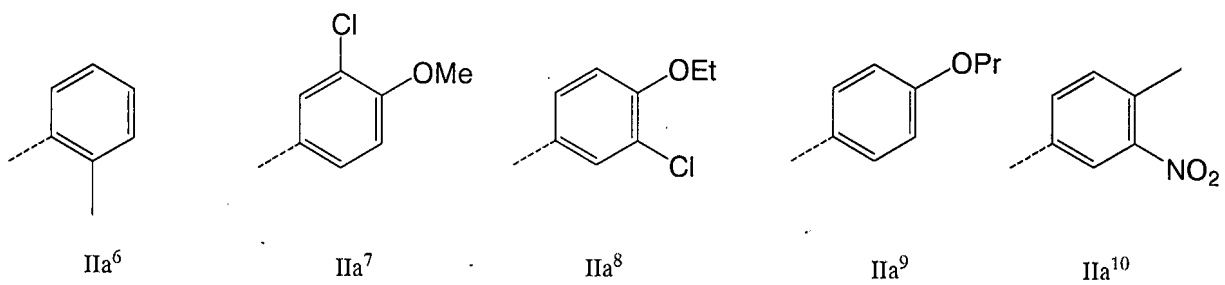
En una realización específica R_6 es independientemente en cada caso alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo, trifluorometilo, dimetilaminometilo,

piperidinilmetilo, morfolinometilo, tiomorfolinometil); halógeno (por ejemplo cloro);
 alcoxi (por ejemplo metoxi); carbonilo (por ejemplo morfolinocarbonilo, acetilo); un
 heterociclo (por ejemplo morfolino, N-metil-piperazin-4-ilo, N-acetil-piperazin-4-ilo,
 1H-1,2,4-triazol); alquilamino (por ejemplo i-butilamino, bencilamino,
 5 hidroxietilamino, metoxietilamino, dimetilaminoetilamino, morfolinoetilamino,
 morfolinopropilamino, propilamino sustituido con pirrolidin-2-ona, imidazol-
 etilamino, imidazol-propilamino); arilamino (por ejemplo fenilamino);
 alquilcarbamoilo (por ejemplo dimetilcarbamoilo, i-butilaminocarbonilo);
 alquilsulfamoilo (por ejemplo propilaminosulfonilo, i-butilaminosulfonilo,
 10 dimetilaminosulfonilo, dimetilaminoetilo hidroxietilamino sulfonilo, metoxietilamino
 sulfonilo, metoxipropilaminosulfonilo, metilsulfoniletilaminosulfonilo,
 propilaminosulfonilo sustituido con imidazol, hidroxipropilaminosulfonilo, 2-
 hidroxipropilaminosulfonilo); o sulfonilo (por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo,
 aminosulfonilo, dimetilaminopropilsulfonilo, N-metil-piperazin-4-il-sulfonilo,
 15 morfolino-4-il-sulfonilo, trifluorometilsulfonil).

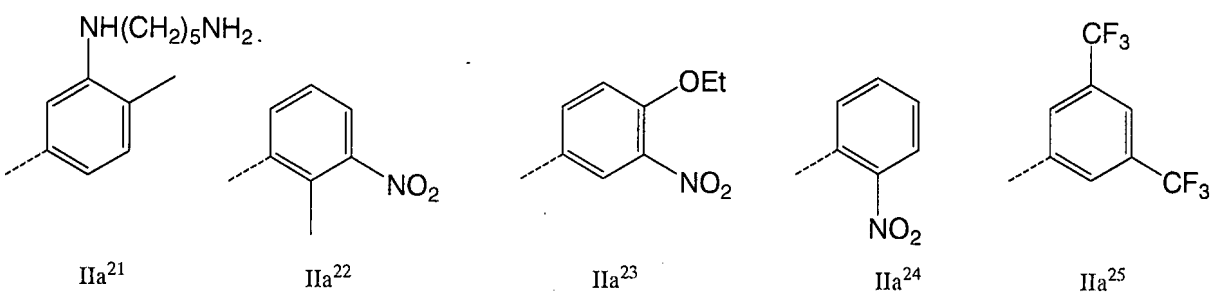
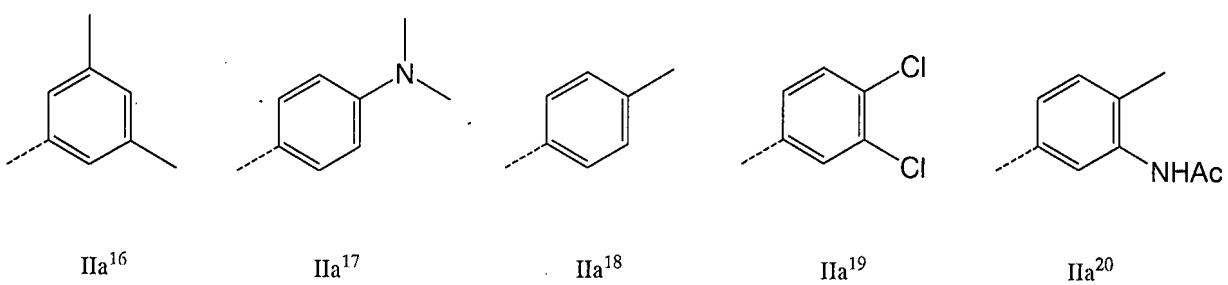
En una realización específica R_7 es H. En otra realización específica R_7 está
 opcionalmente sustituido con acilo. En otra realización específica R_7 está
 opcionalmente sustituido con alquilo (por ejemplo metilo). En otra realización
 20 específica R_7 está opcionalmente sustituido con acilo (por ejemplo acetilo,
 benzoilo). En otra realización específica R_7 es un grupo arilo opcionalmente
 sustituido (por ejemplo fenilo, bencilo).

En una realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIa. En tal realización
 25 R_6 puede ser alcoxi y o es 1, 2 o 3. Los grupos IIa específicos son IIa¹ - IIa²⁸.

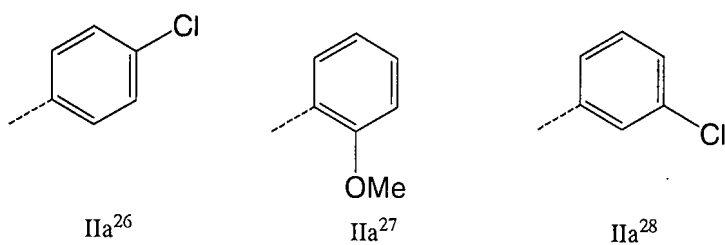




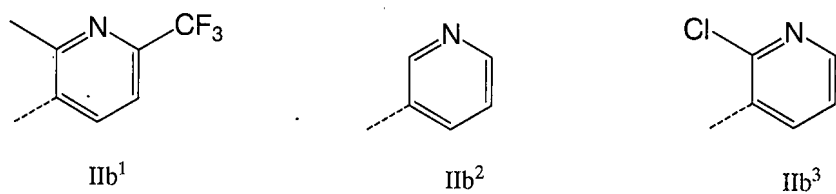
5



10

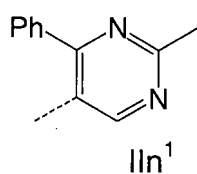


En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIb. En tal realización R_6 puede ser alquilo o haloalquilo (por ejemplo CF_3). Los grupos IIb específicos son IIb¹ - IIb³:

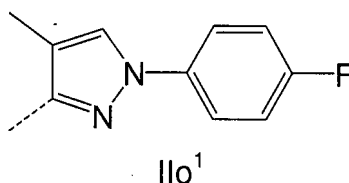


En una realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIc. En tal realización W puede ser S y o es 0. En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IId. En tal realización o puede ser 0. En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIe. En tal realización o puede ser 0. En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIf. En tal realización o puede ser 0.

En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIn. En tal realización o puede ser 0 o 2 y R_6 puede ser alquilo o arilo. En una realización específica, el grupo IEn posee la fórmula IIn¹:



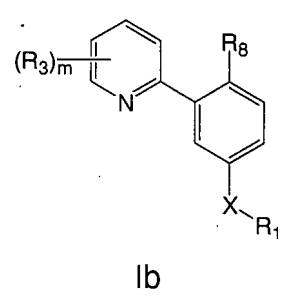
En otra realización específica R_1 es el grupo de la fórmula IIo. En tal realización o puede ser 0 o 2 y R_6 puede ser alquilo o arilo. En una realización específica, grupo IIo posee la fórmula IIo¹:



R₂ es halógeno, hidroxilo, alquilo, acilo o alcoxi cada uno de los cuales
 5 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo,
 alquilsulfonilo o alcoxi. n es 0-3, por ejemplo 0 o 1. En una realización específica
 R₂ es hidroxilo. En una realización específica R₂ es alquilo o alquilo sustituido con
 halógeno, metilo o trifluorometilo. En una realización específica R₂ es acilo, por
 ejemplo alcanilo por ejemplo acetilo. En una realización específica R₂ es
 10 halógeno, por ejemplo Cl o F. En otra realización específica R₂ es alcoxi, por
 ejemplo metoxi o etoxi.

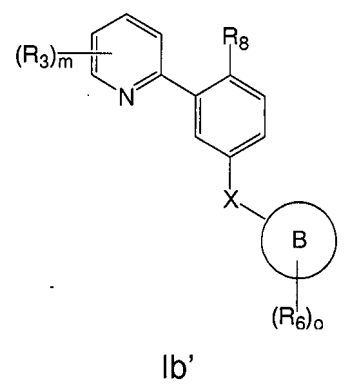
R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
 carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo, sulfonilo, un carbociclo o un heterociclo en tanto
 15 cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, sulfinilo,
 sulfonilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
 halógeno, amino; nitro, alquilo, acilo, sulfonil o alcoxi. En una realización
 específica R₃ es halógeno, hidroxilo, carboxilo alquilo, acilo, alcoxi,
 alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, un
 20 carbociclo o un heterociclo en tanto cada alquilo, acilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
 carbamoilo, alquilsulfuro, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo y heterociclo está
 opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, amino, nitro, alquilo, acilo,
 alquilsulfonilo o alcoxi; en tanto m es 0 a 3. En una realización específica, R₃ es
 halógeno (por ejemplo F), carboxilo o alquilo opcionalmente sustituido (por
 25 ejemplo metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo), alcoxycarbonilo (por ejemplo
 metoxycarbonilo) o carbamoilo (por ejemplo dimetilaminocarbonilo). En una
 realización específica m es 0, es decir R₃ está ausente. En otra realización
 específica m es 1-3.

30 En una realización específica, los compuestos de la invención están
 representados por la fórmula general Ib:



5 donde X, R_1 , R_3 y m responden a la definición de la presente y R_8 es halógeno. En una realización, los compuestos de la invención poseen la fórmula general Ib y X es NR_4CO . En una realización adicional, los compuestos poseen la fórmula Ib y R_3 es H o metilo.

10 En otra realización específica, los compuestos de la invención están representados por la fórmula general Ib':

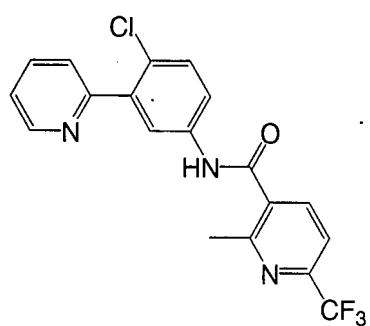


15 donde X, R_3 , R_6 , m y o responden a la definición de la presente; R_8 es un halógeno; y el anillo B es un carbociclo o heterociclo. En una realización específica R_8 es Cl. En una realización específica el anillo B es fenilo o piridilo. En una realización específica X es $NR_4C(O)$ y R_4 mantienen la definición de la presente.

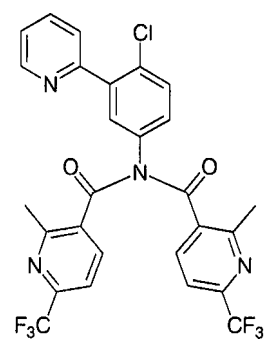
20

En otra realización específica, los compuestos de la invención poseen la fórmula general Ic:

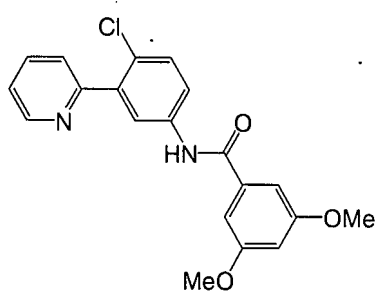
1



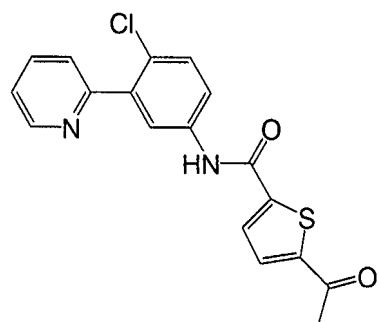
2



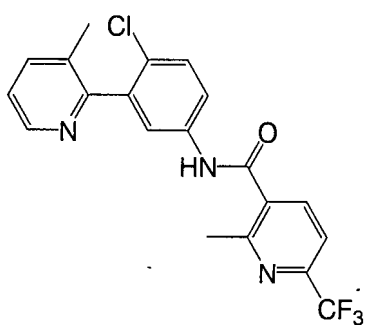
3



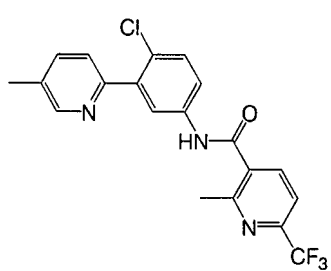
4



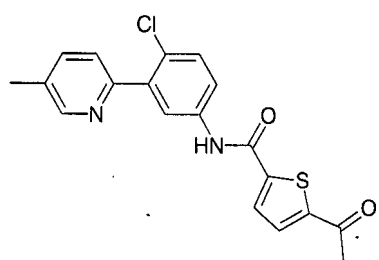
5



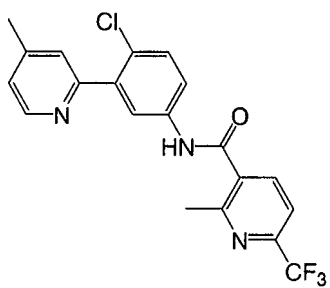
6



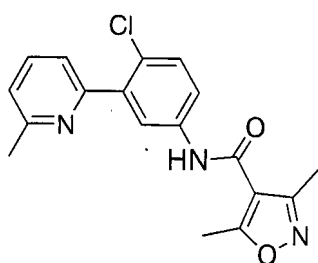
7



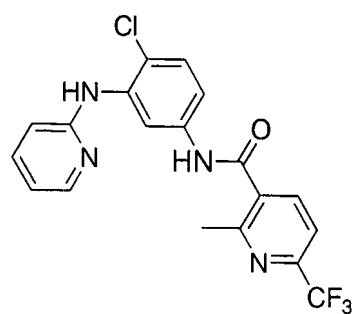
8



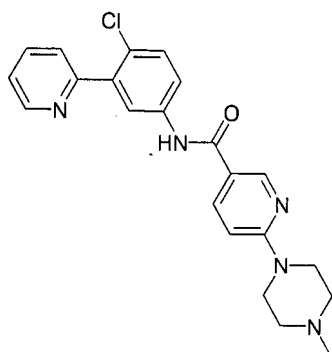
9



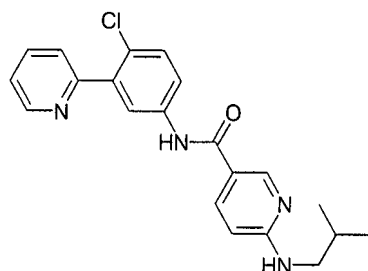
10



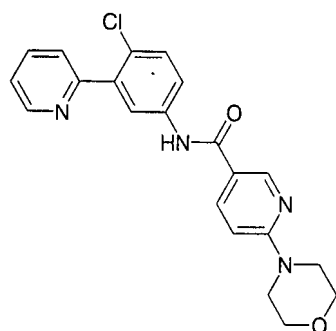
11



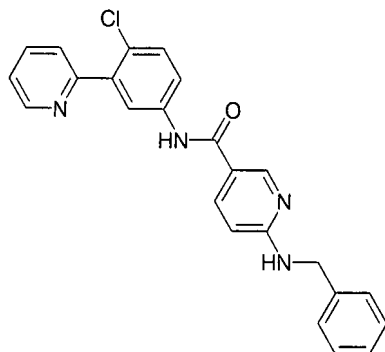
12



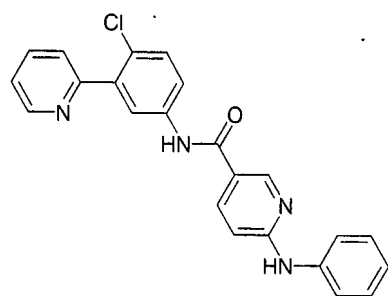
13



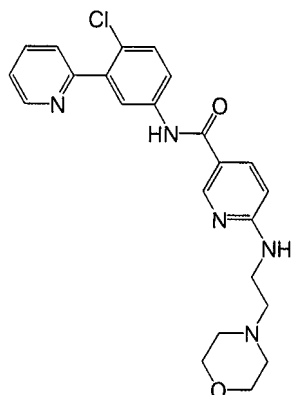
14



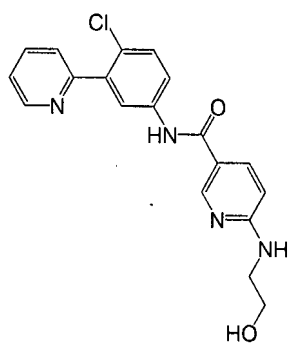
15



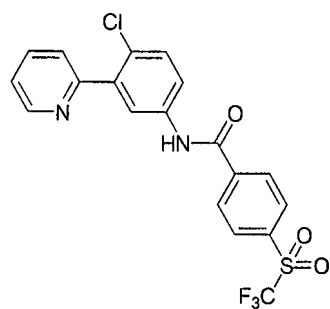
16



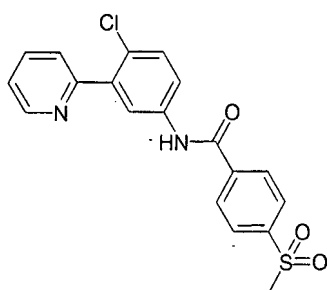
17



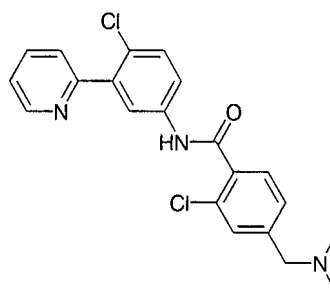
18



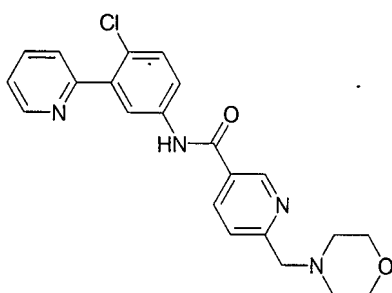
19



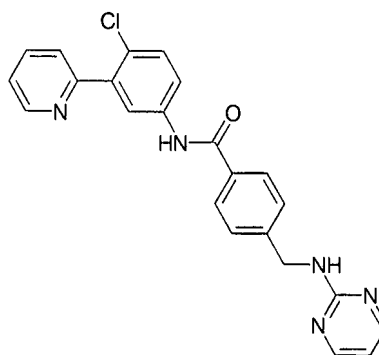
20



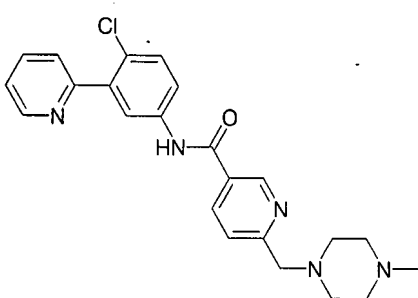
21



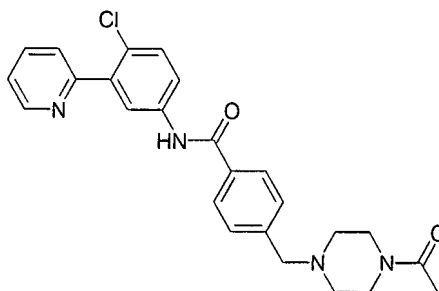
22



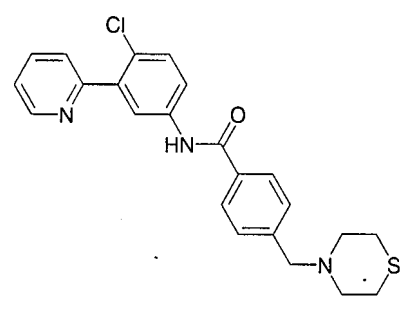
23



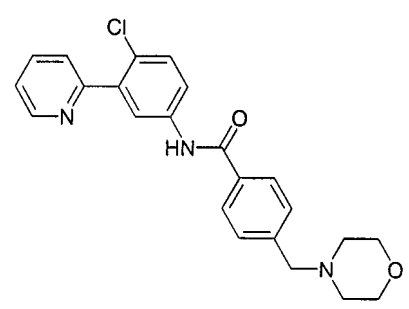
24



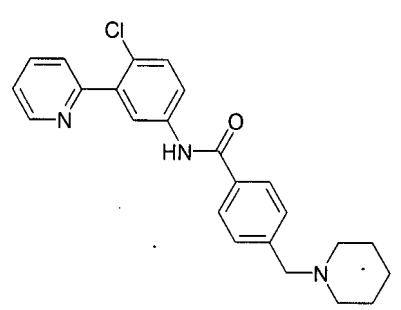
25



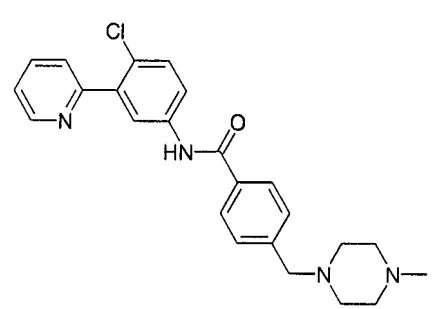
26



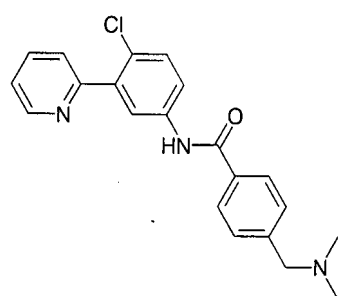
27



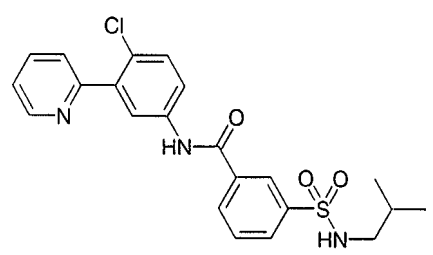
28



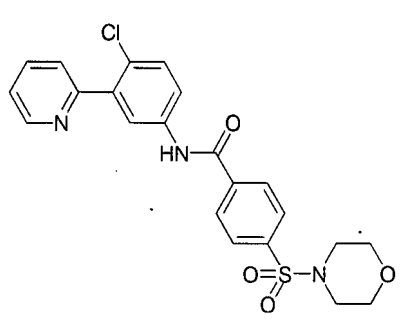
29



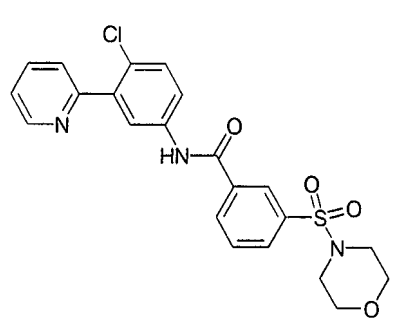
30



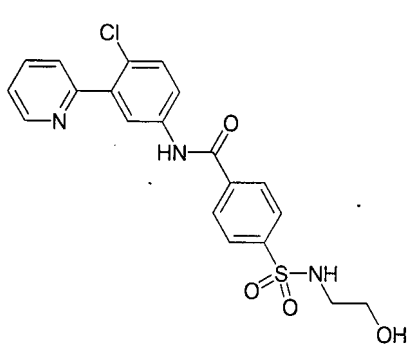
31



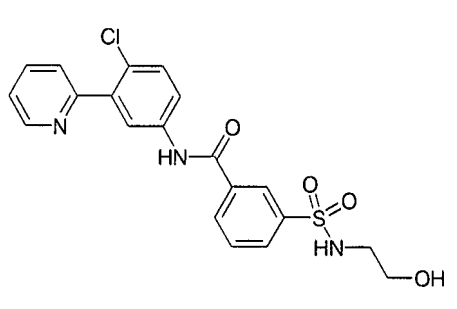
32



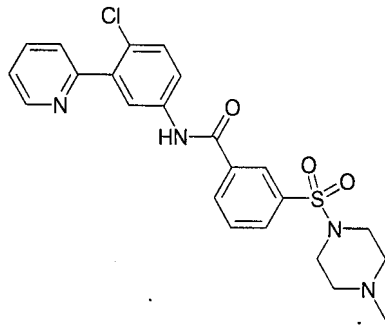
33



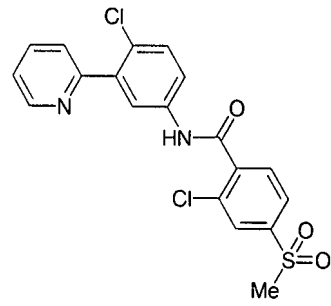
34



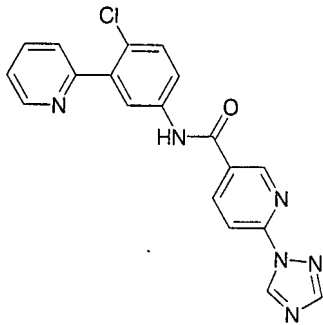
35



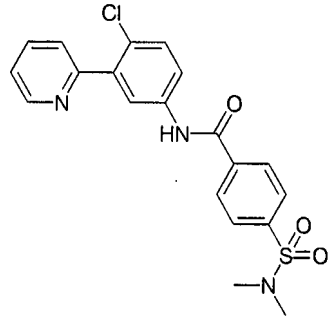
36



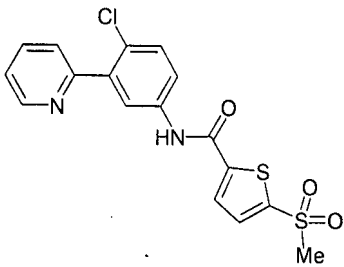
37



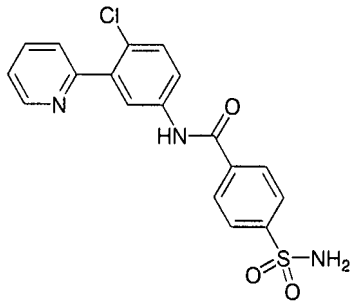
38



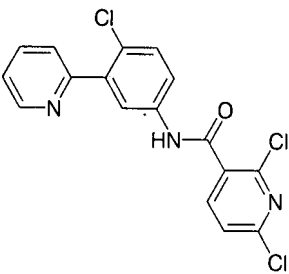
39



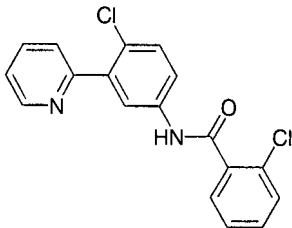
40



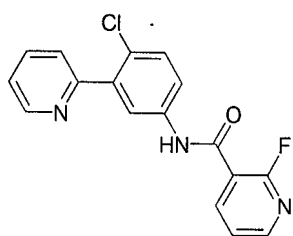
41



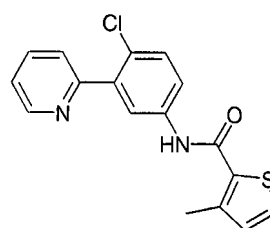
42



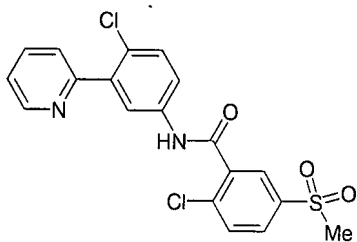
43



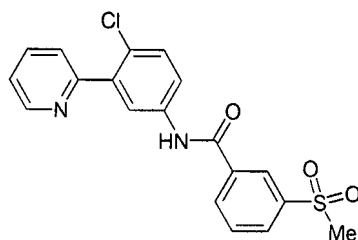
44



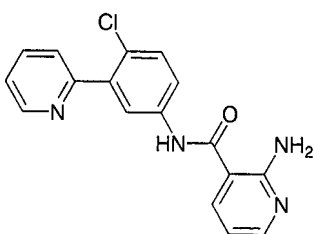
45



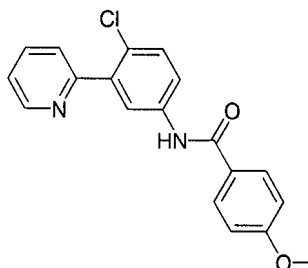
46



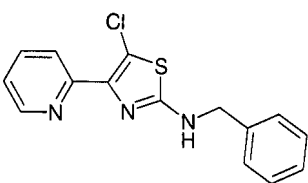
47



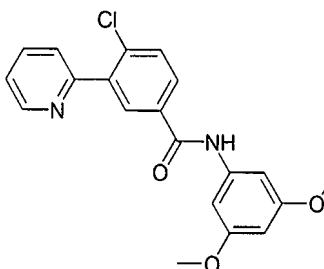
48



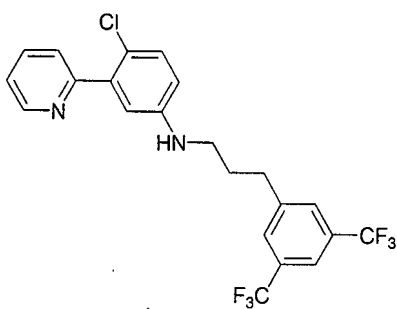
49



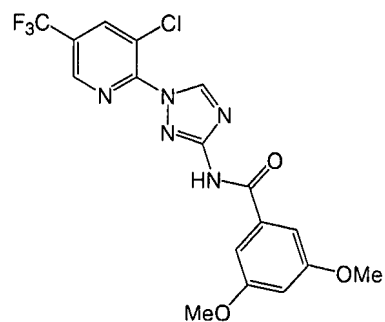
50



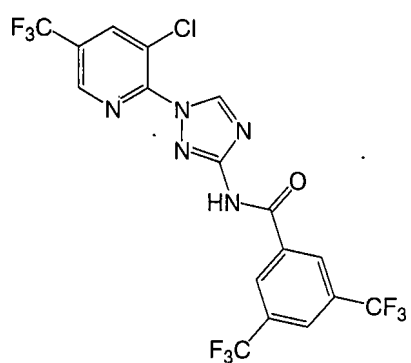
51



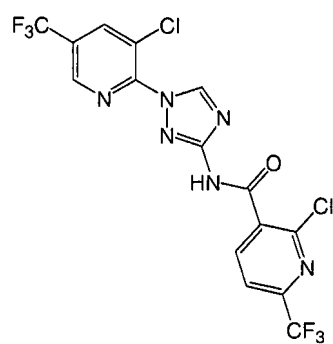
52



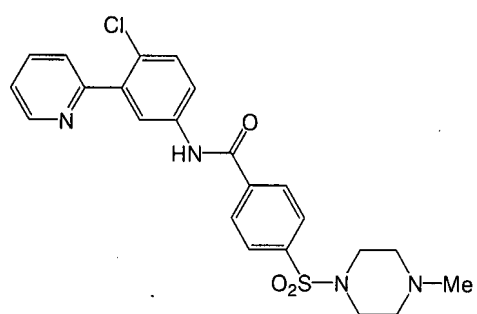
53



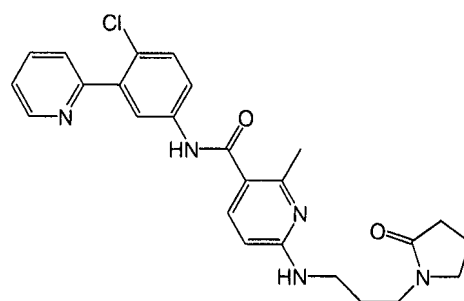
54



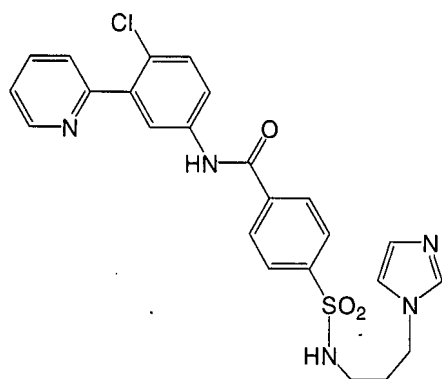
55



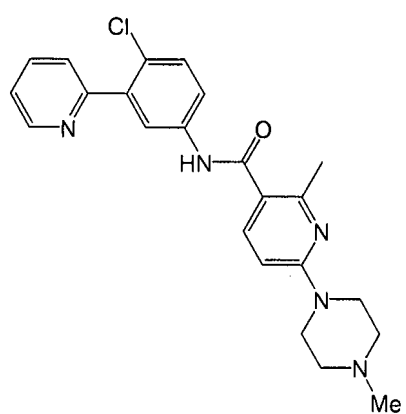
56



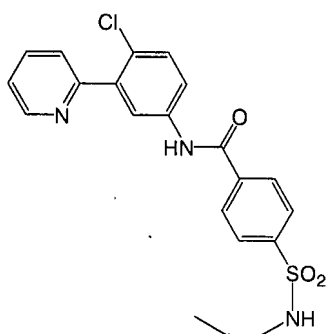
57



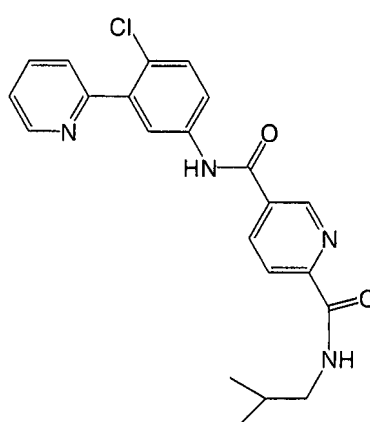
58



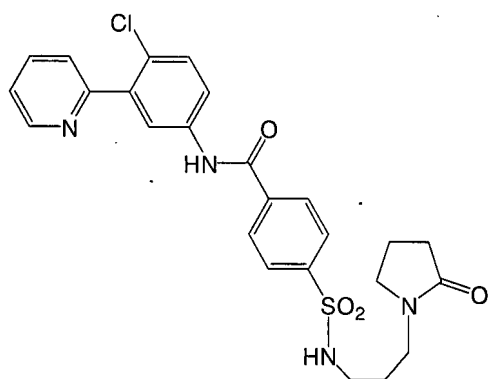
59



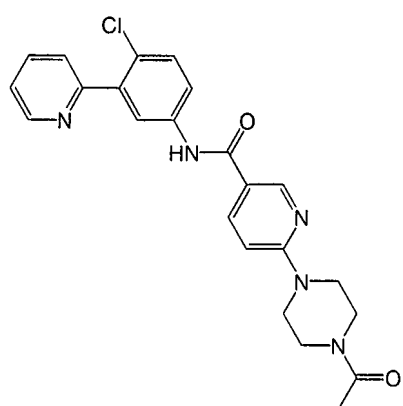
60



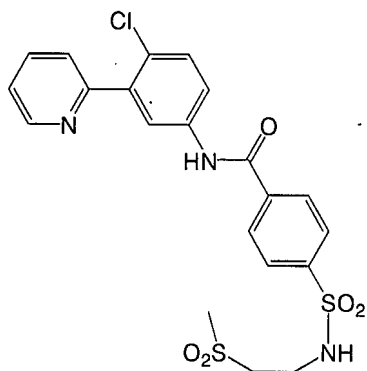
61



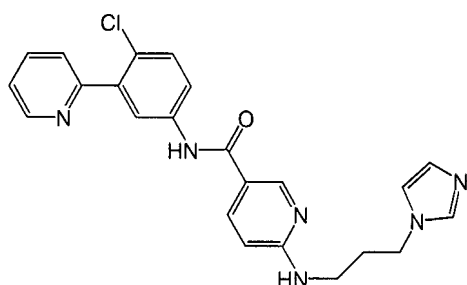
62



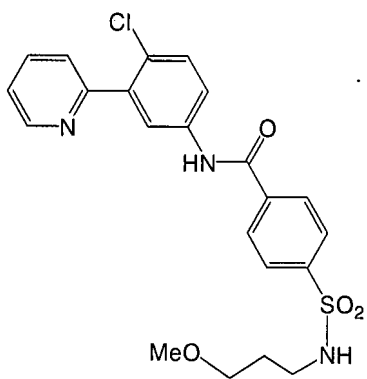
63



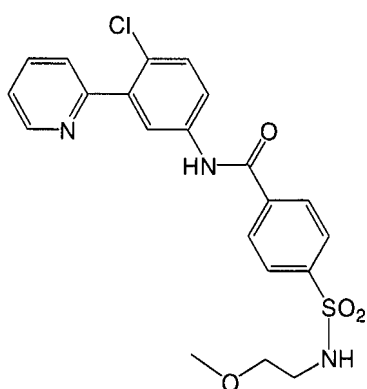
64



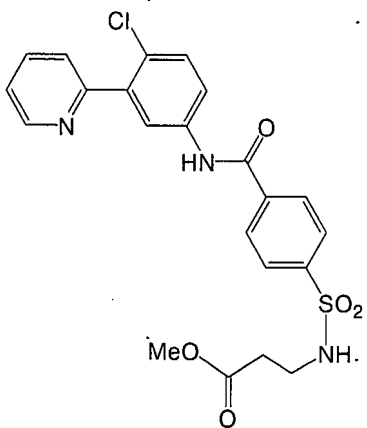
65



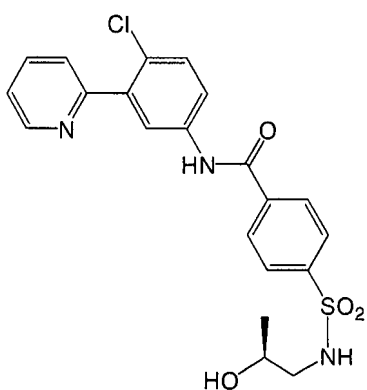
66



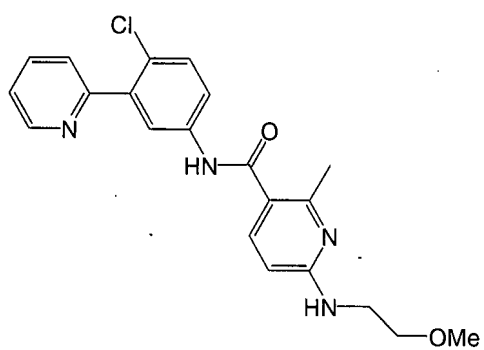
67



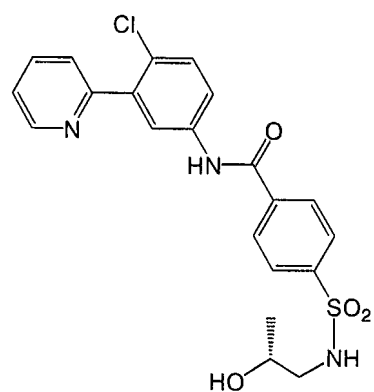
68



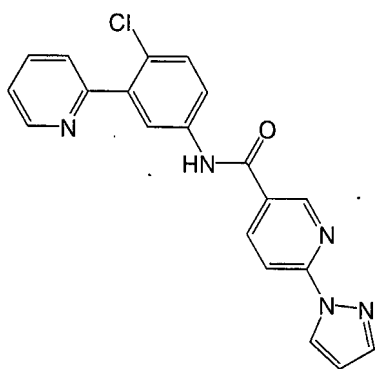
69



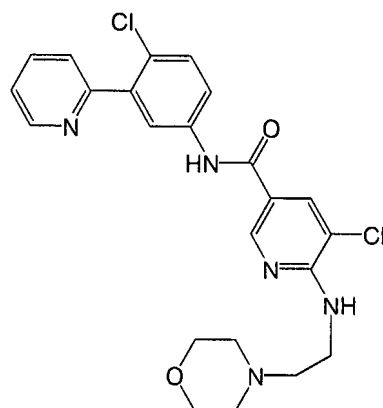
70



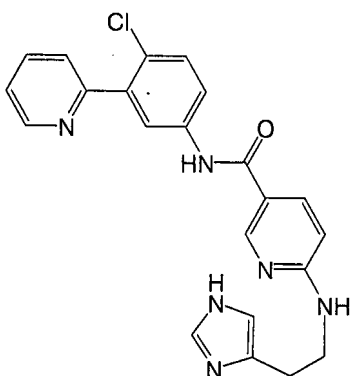
71



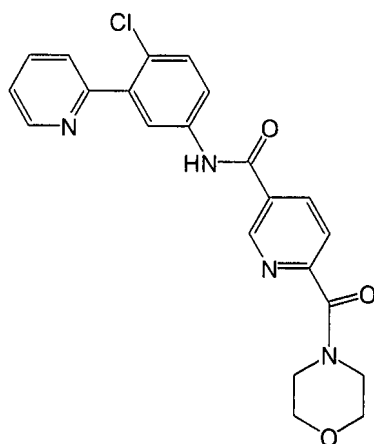
72



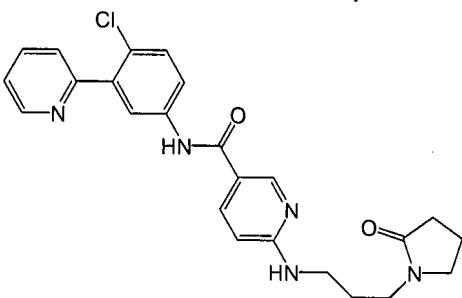
73



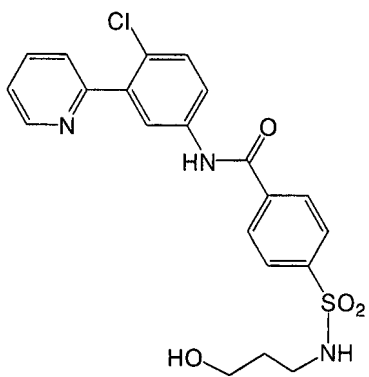
74



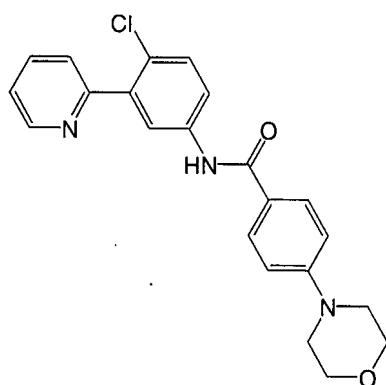
75



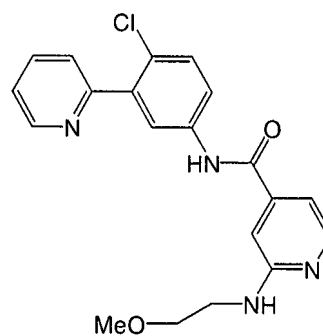
76



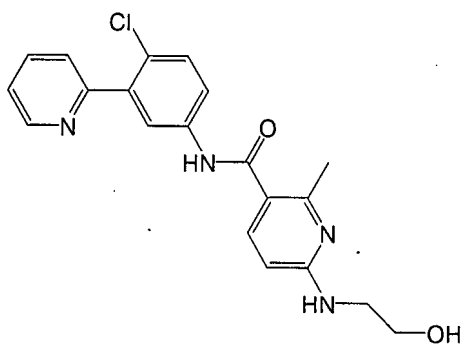
77



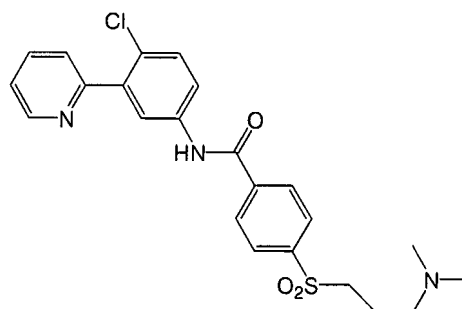
78



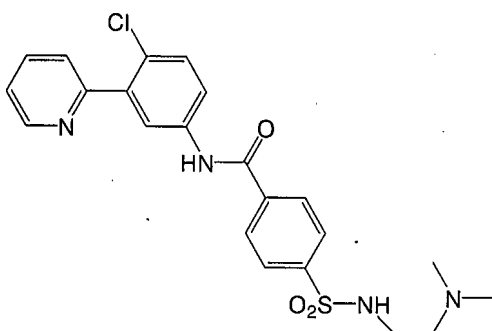
79



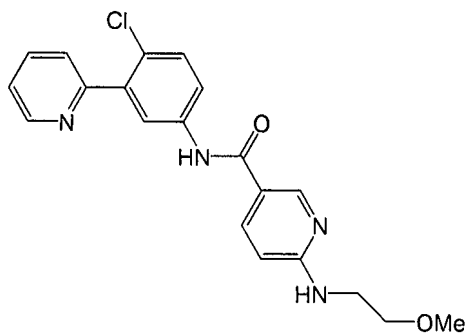
80



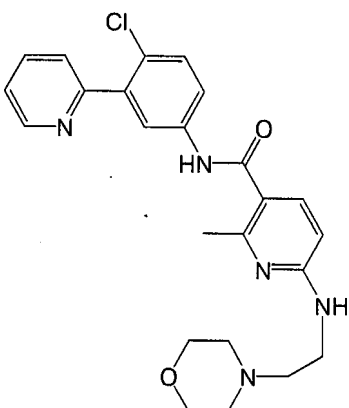
81



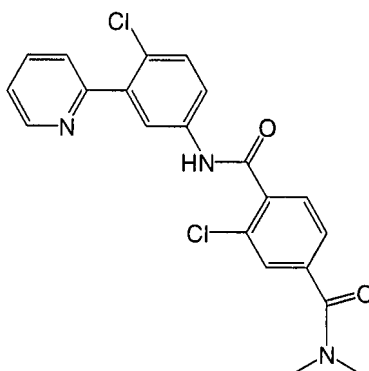
82



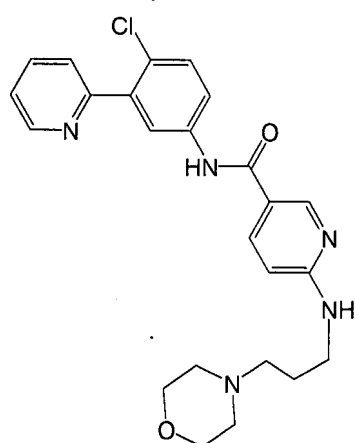
83



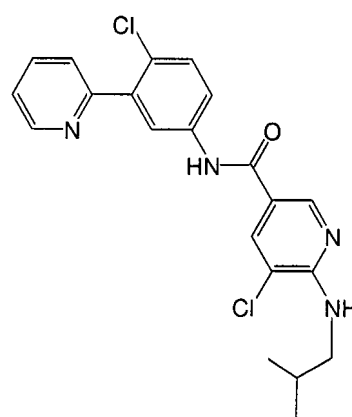
84



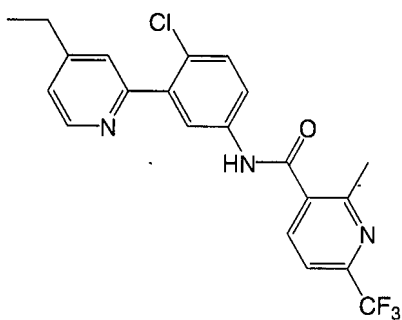
85



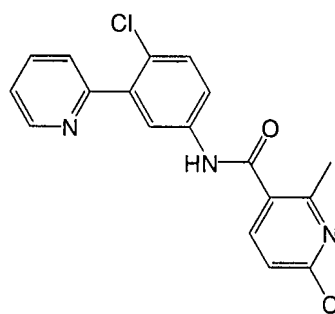
86



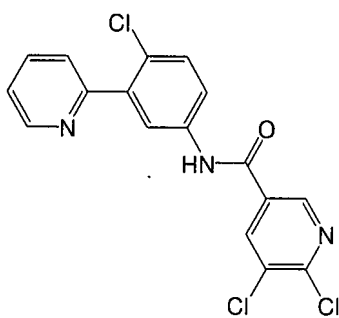
87



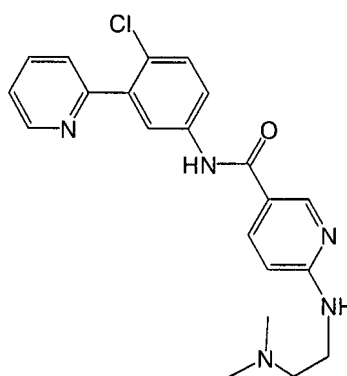
88



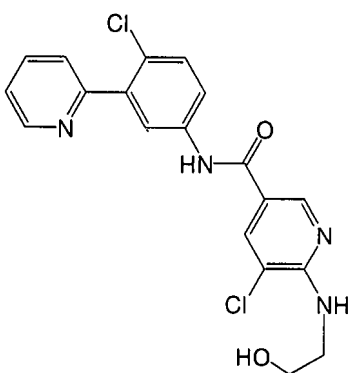
89



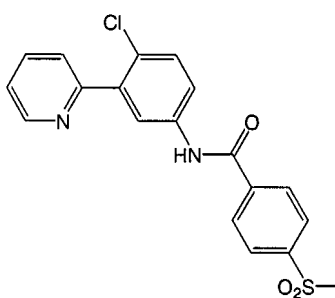
90



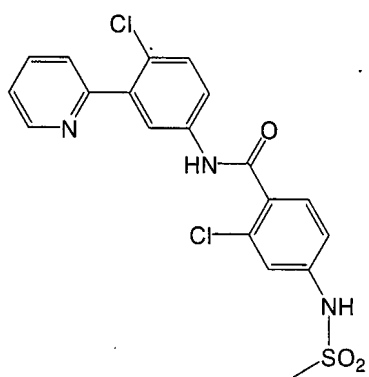
91



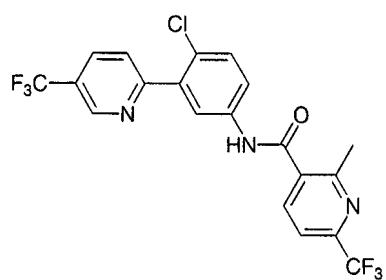
92



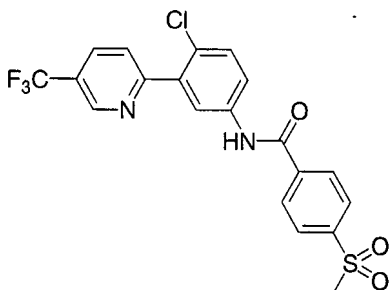
93



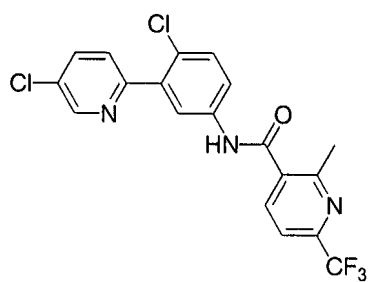
94

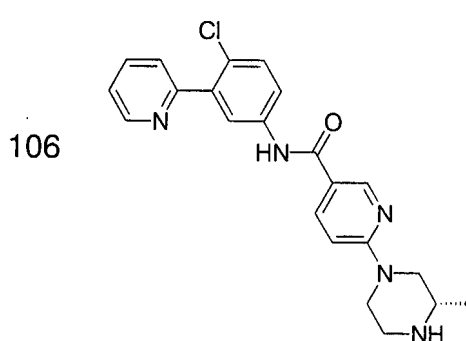
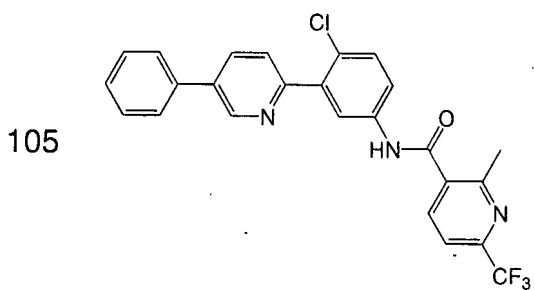
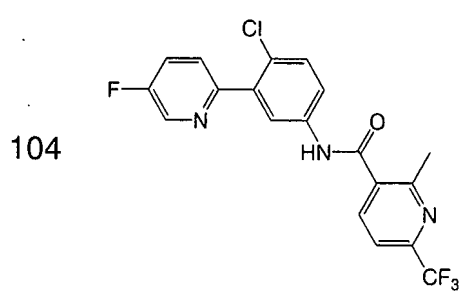
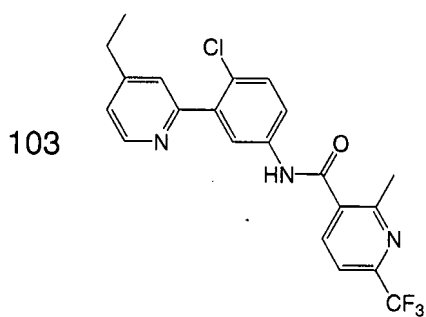
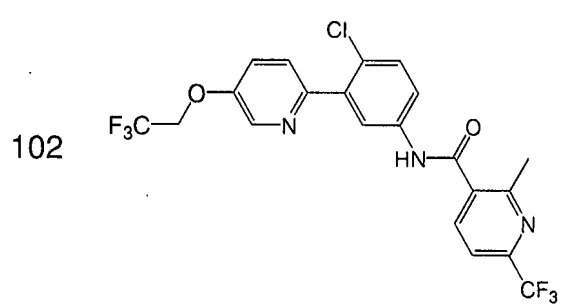
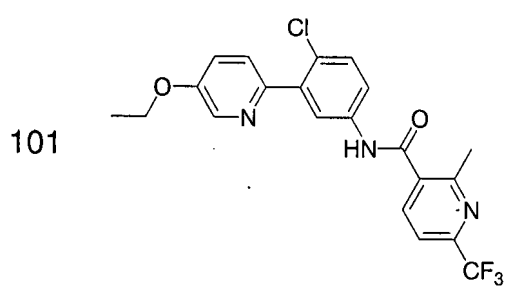
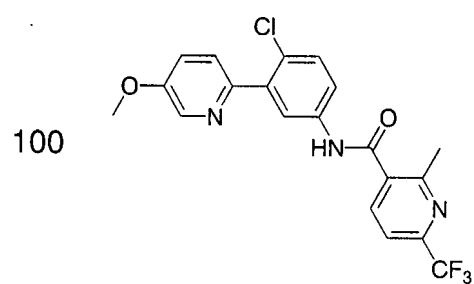
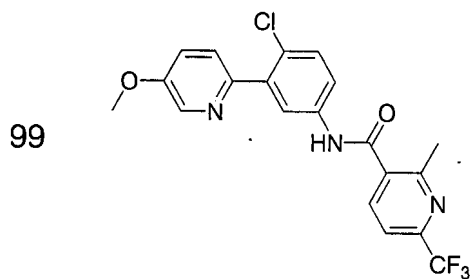
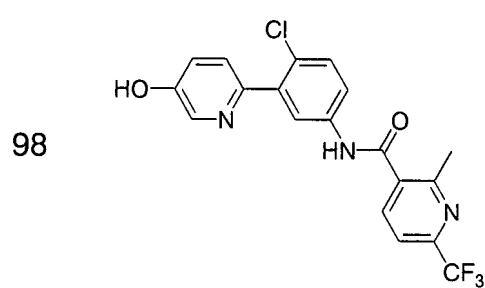
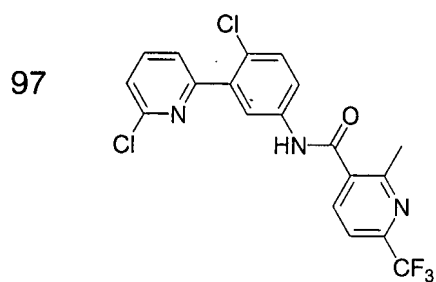


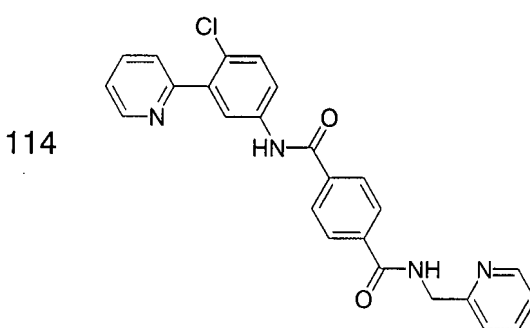
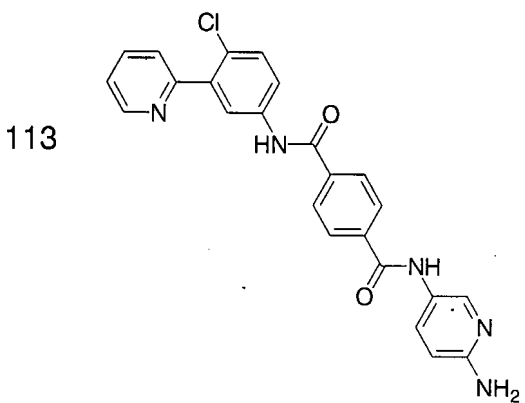
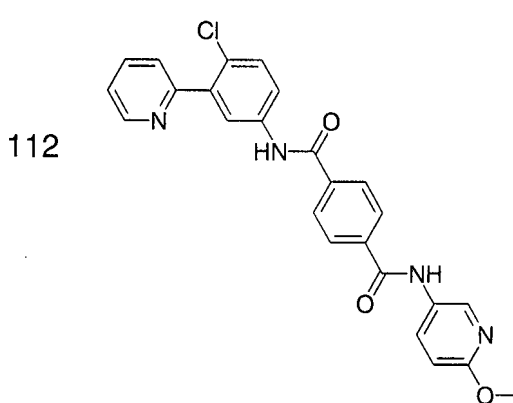
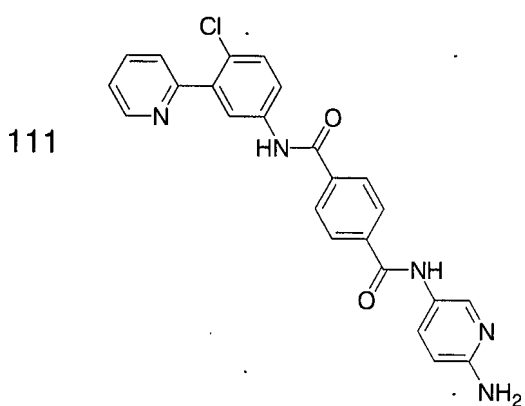
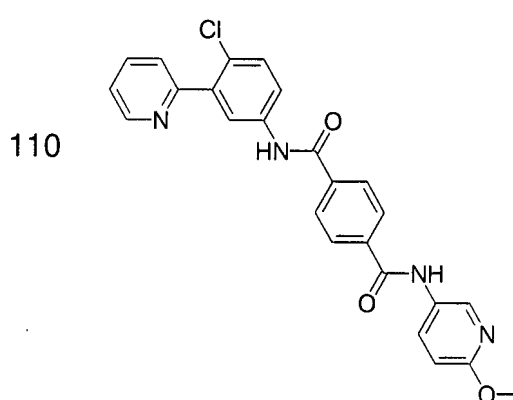
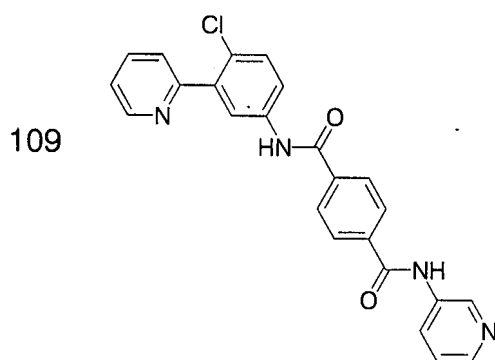
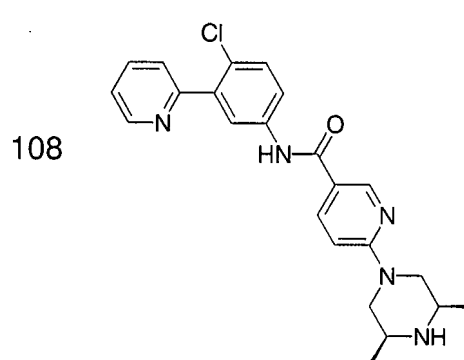
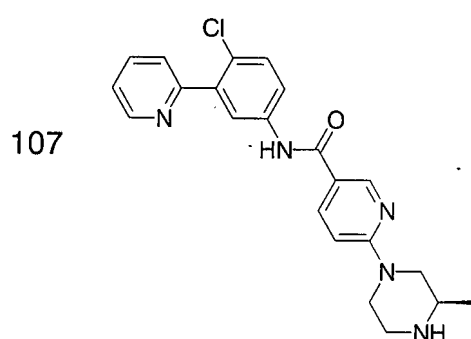
95

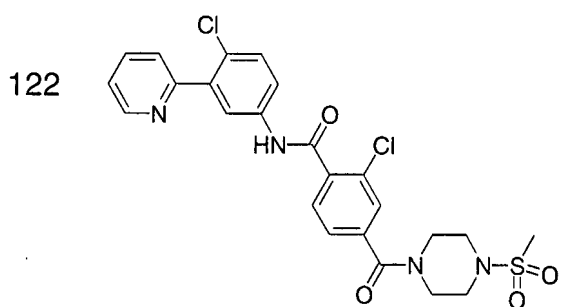
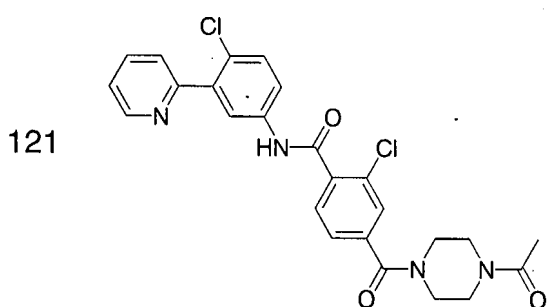
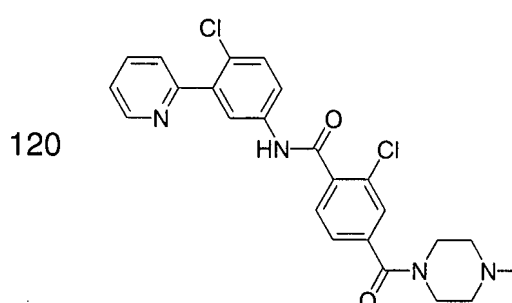
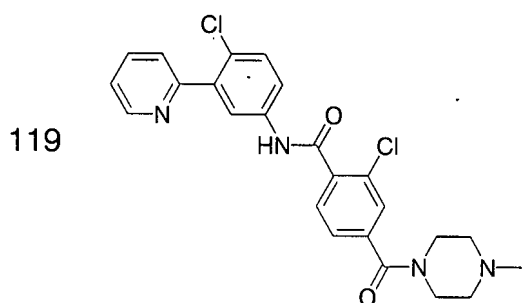
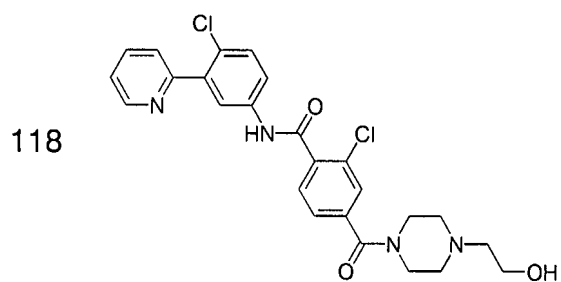
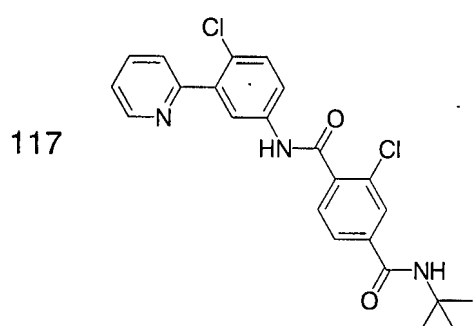
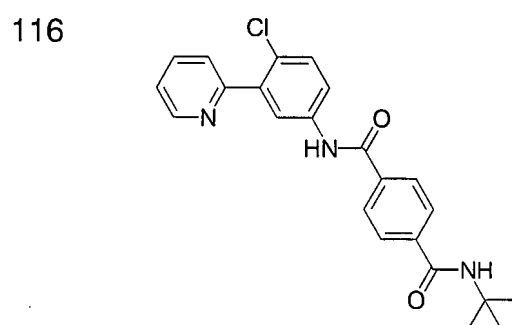
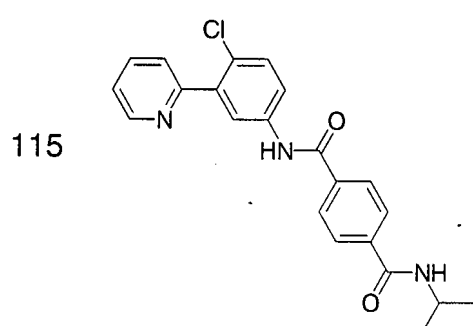


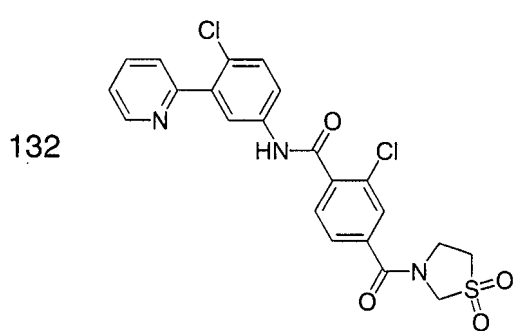
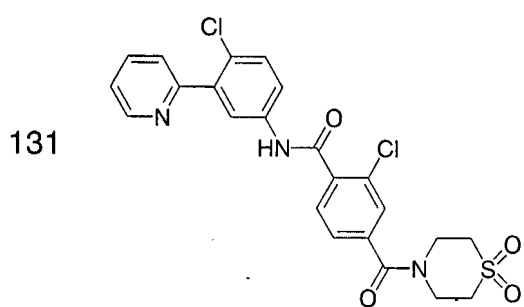
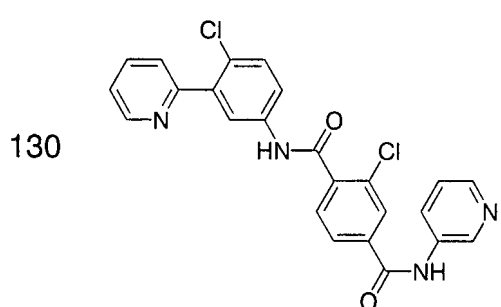
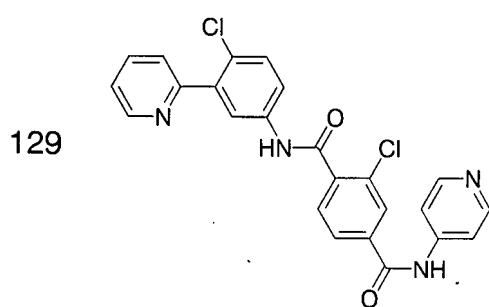
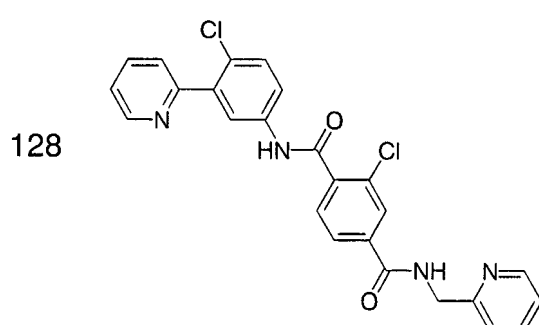
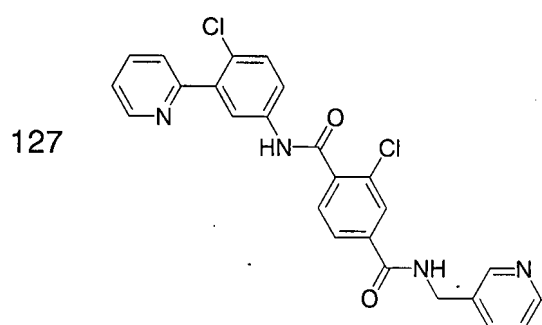
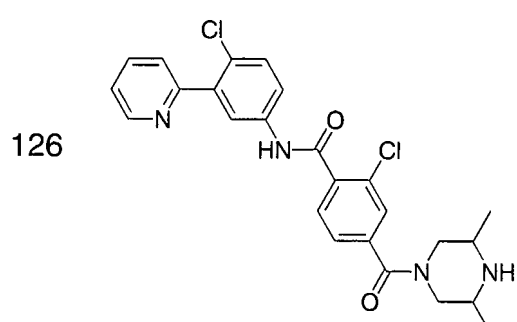
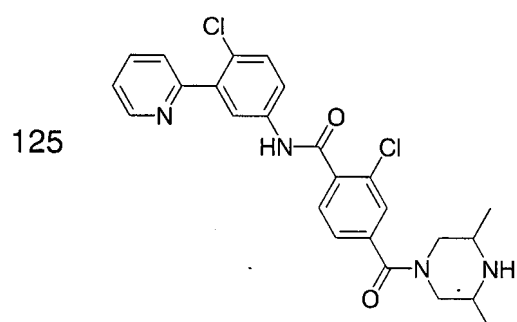
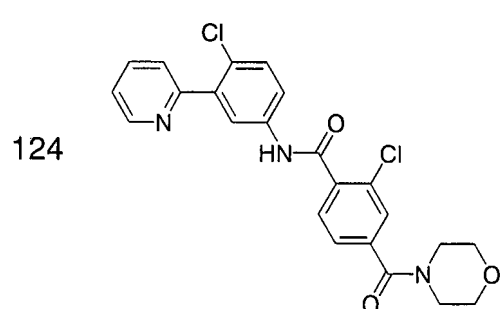
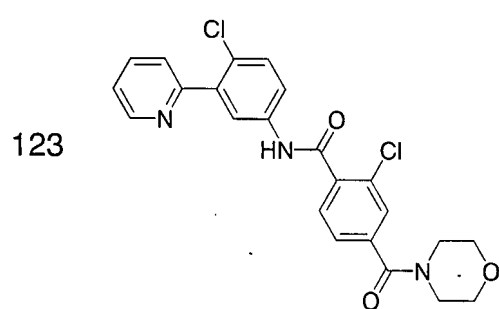
96

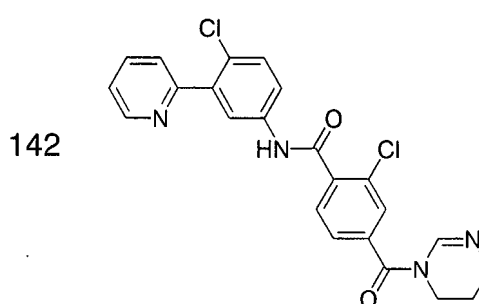
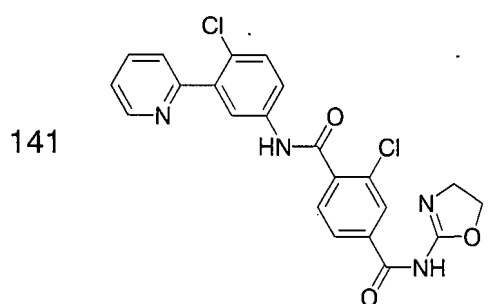
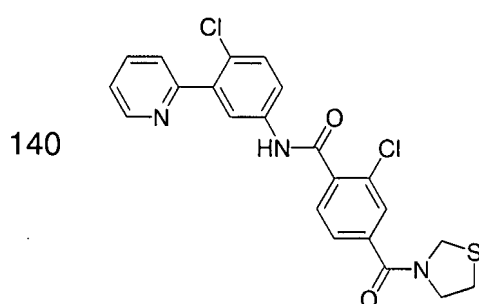
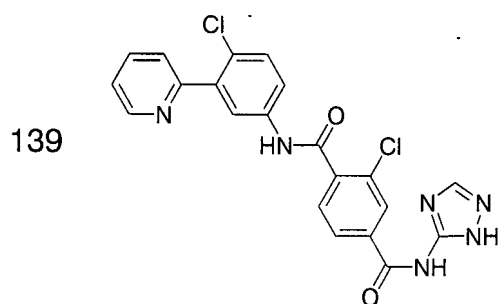
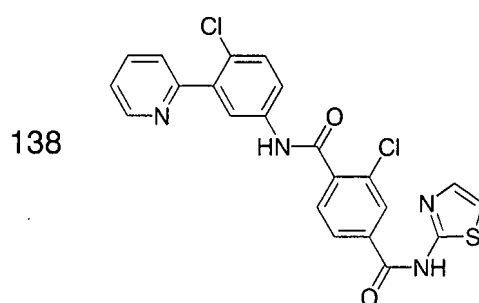
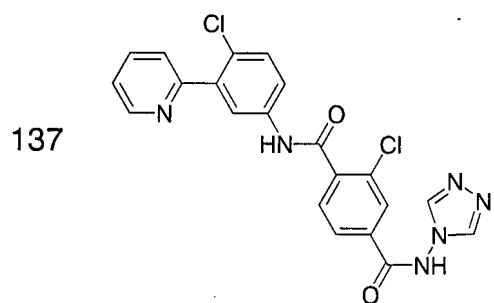
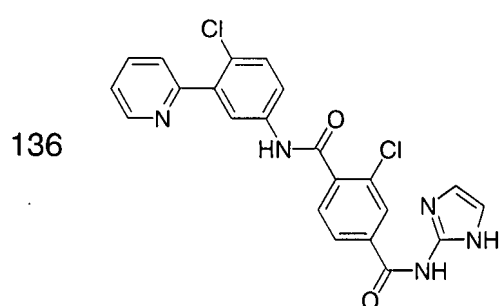
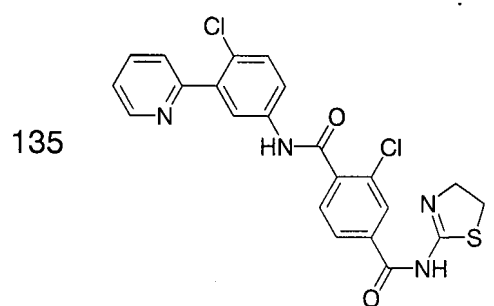
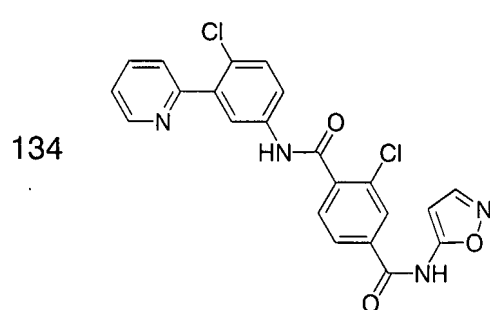
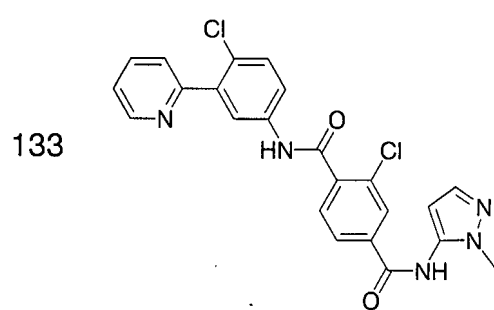


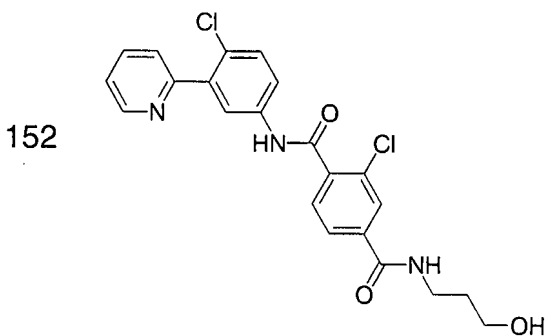
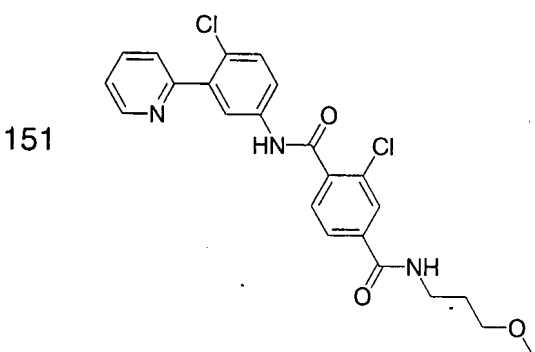
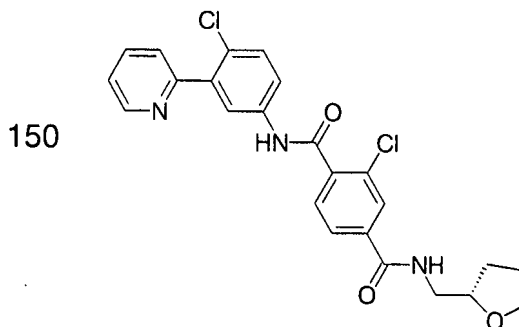
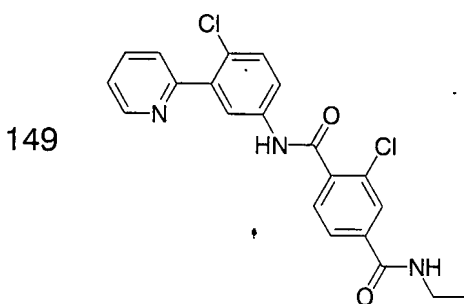
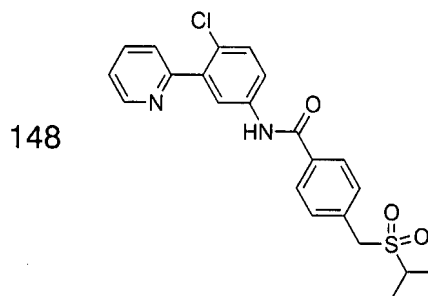
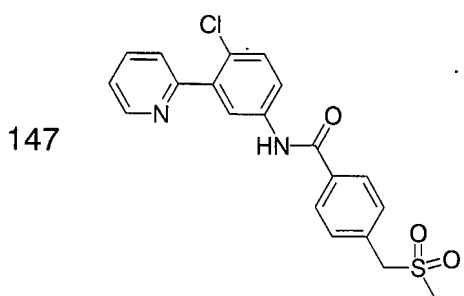
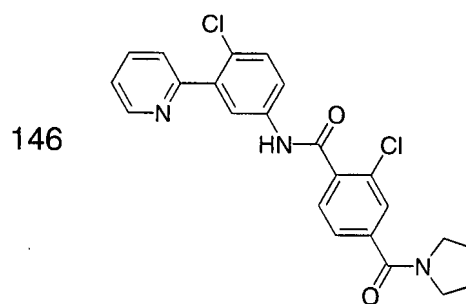
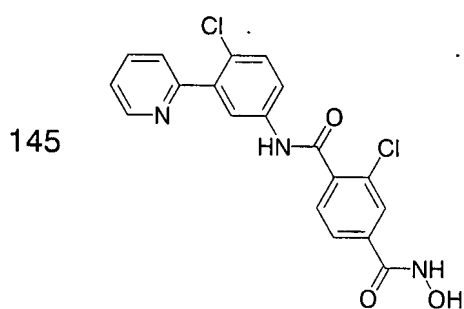
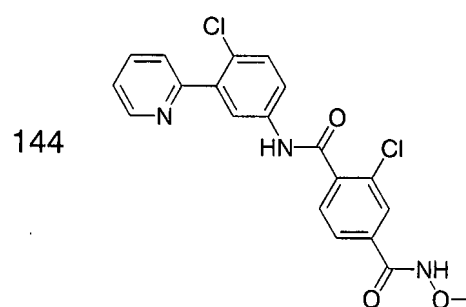
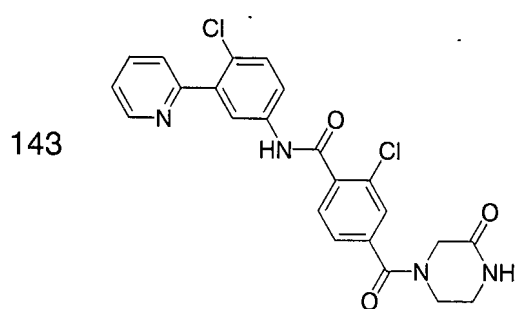


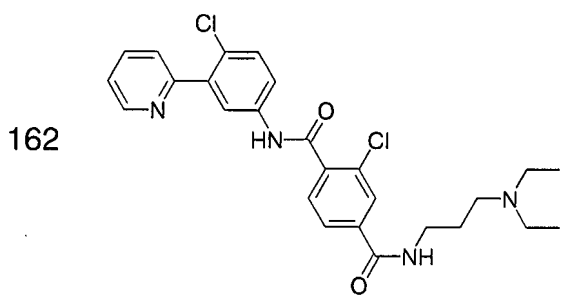
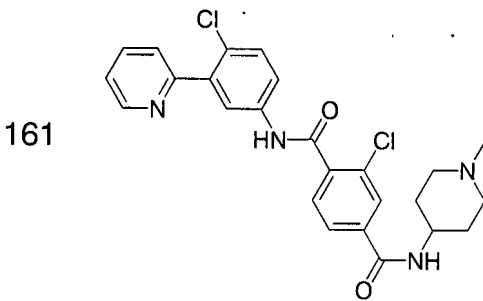
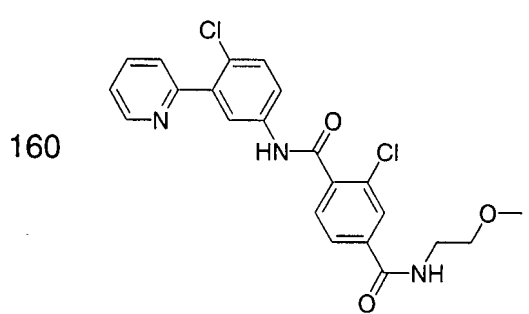
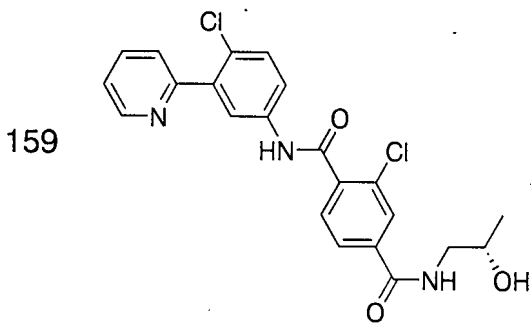
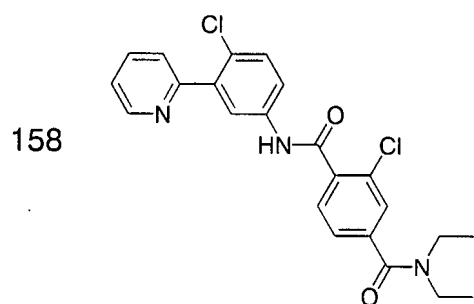
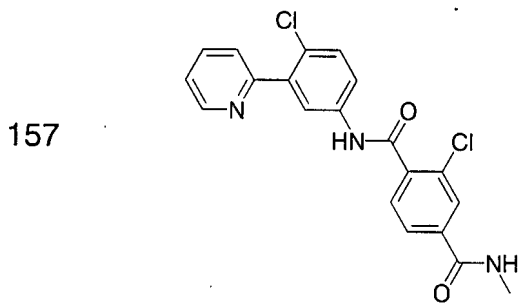
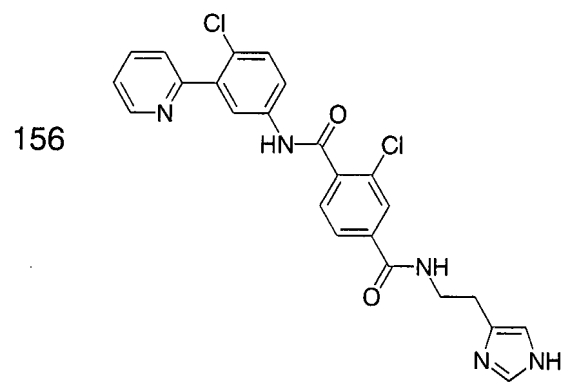
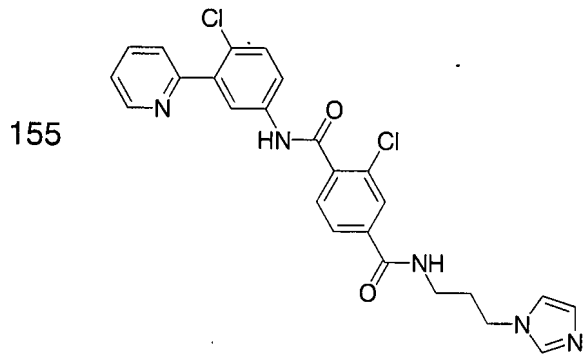
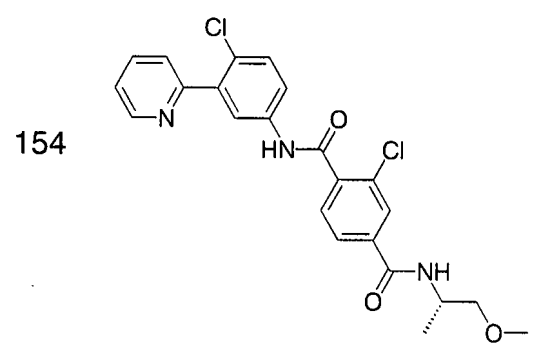
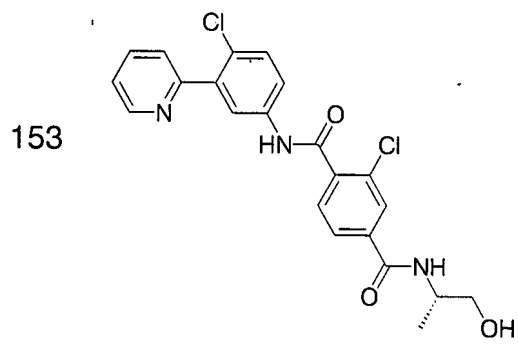


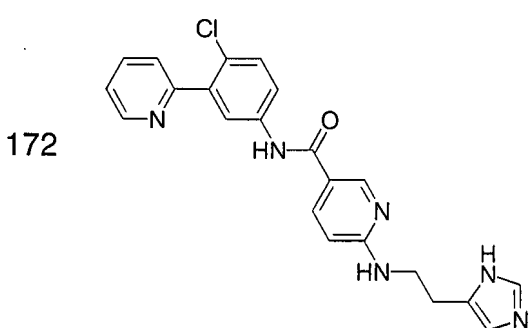
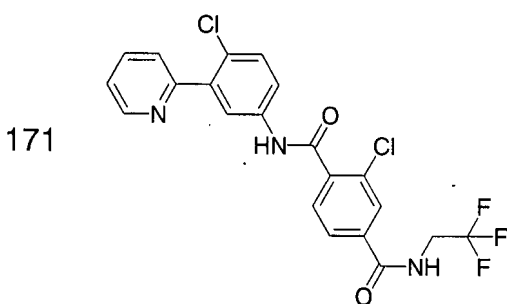
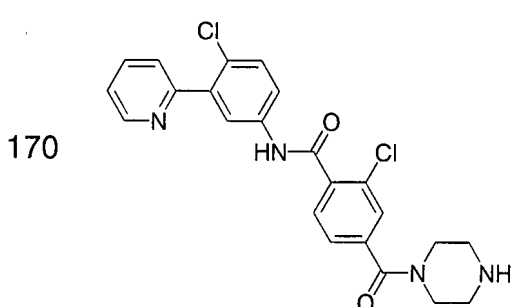
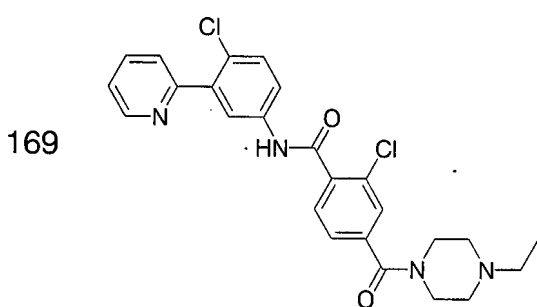
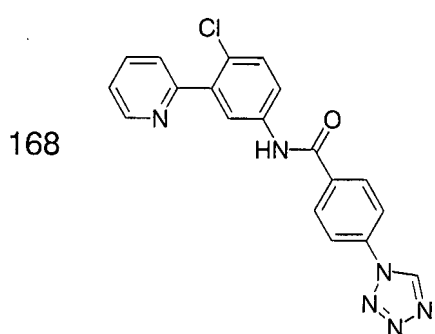
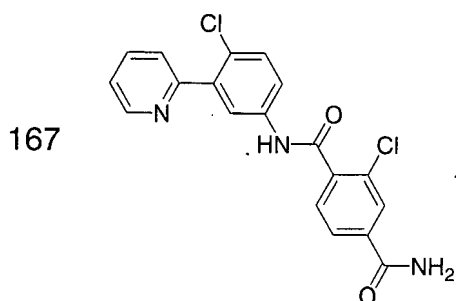
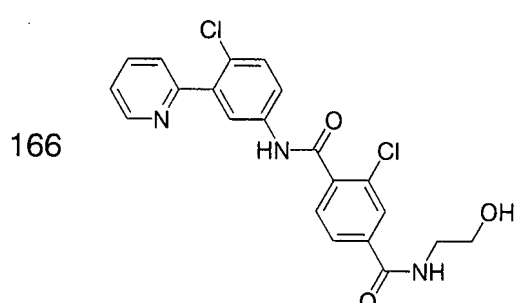
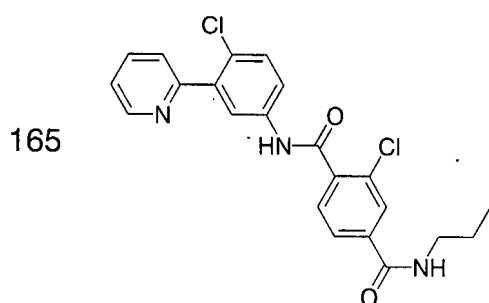
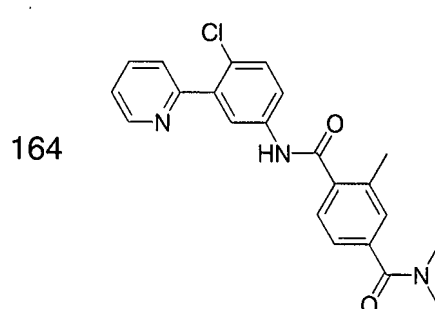
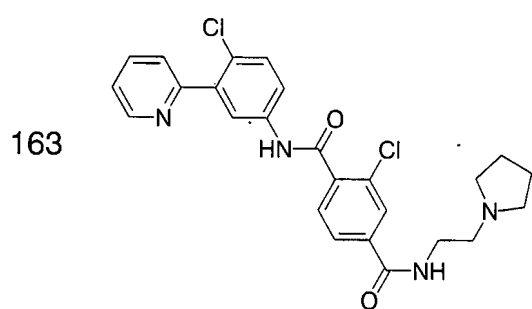


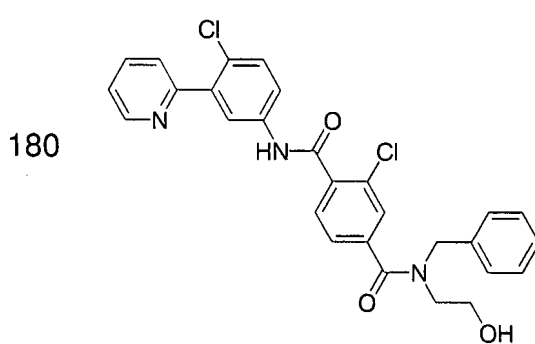
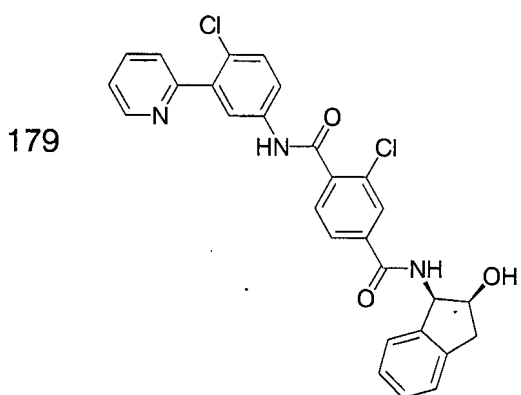
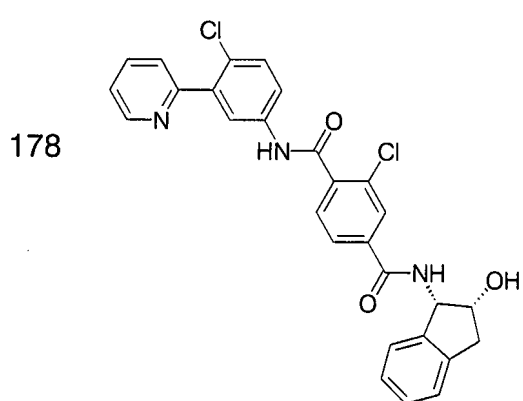
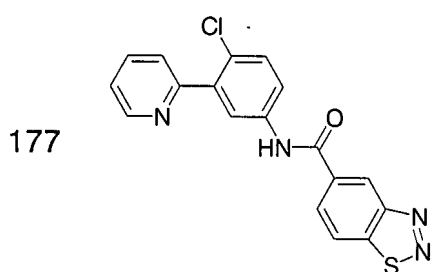
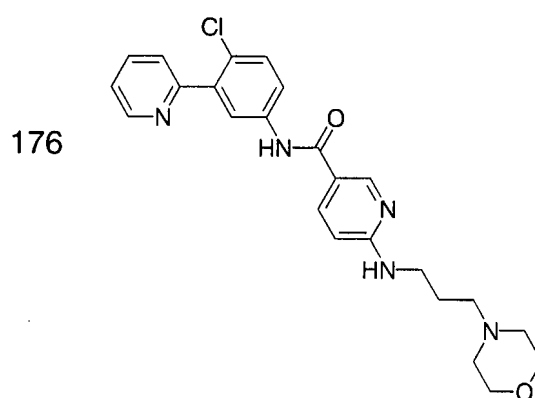
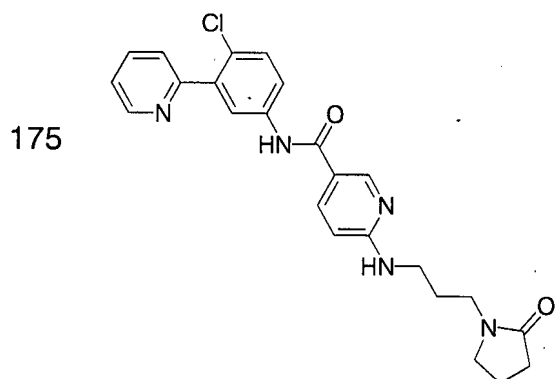
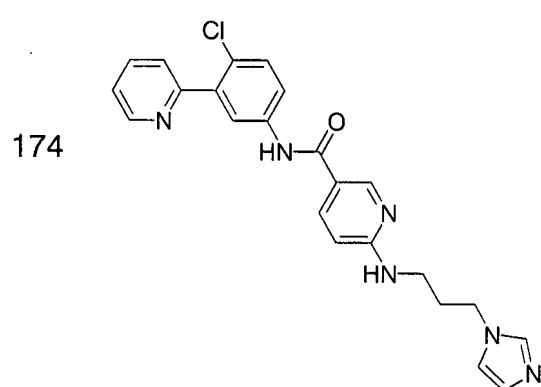
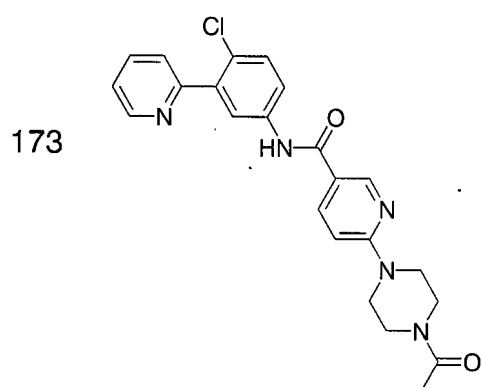


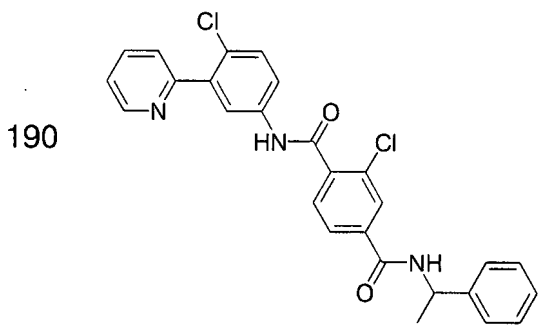
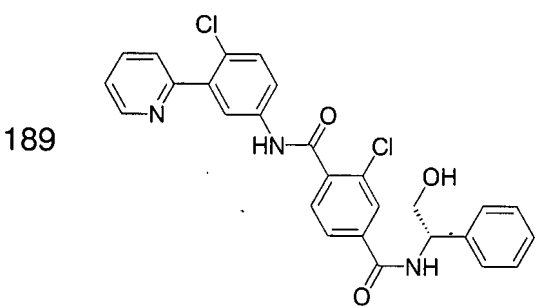
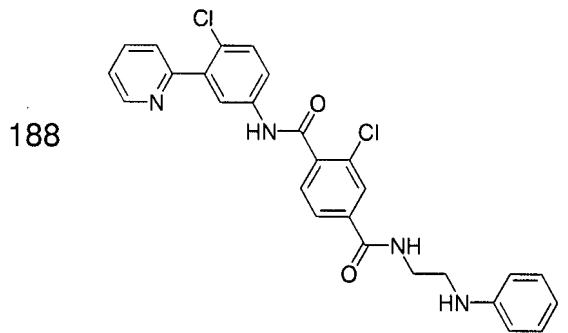
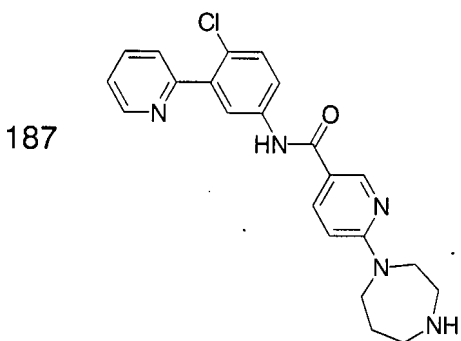
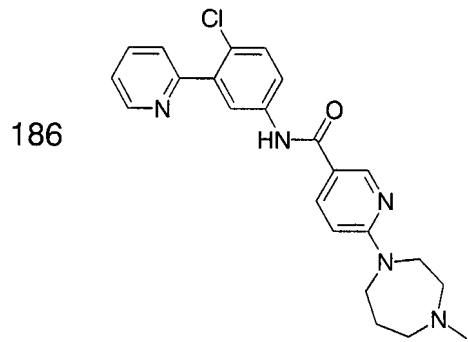
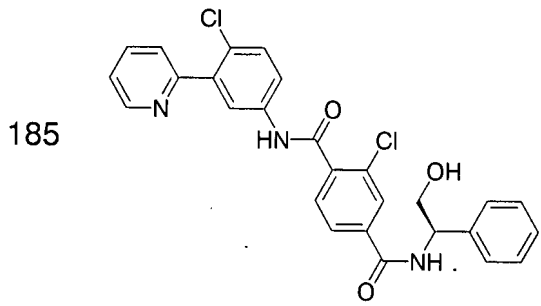
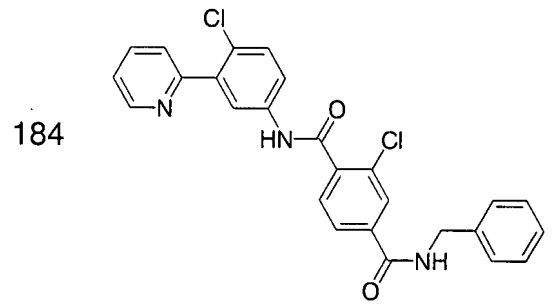
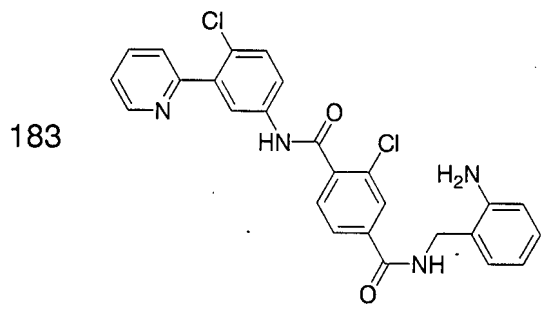
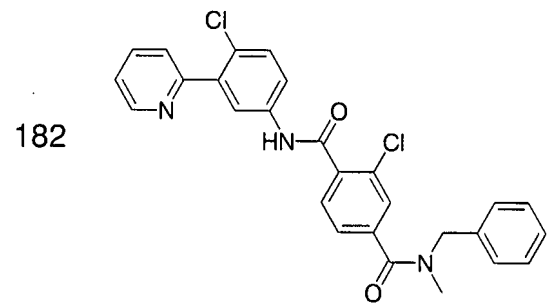
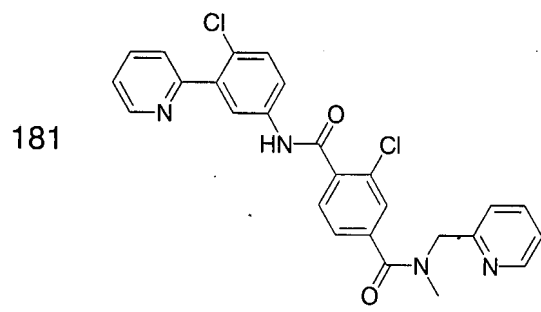


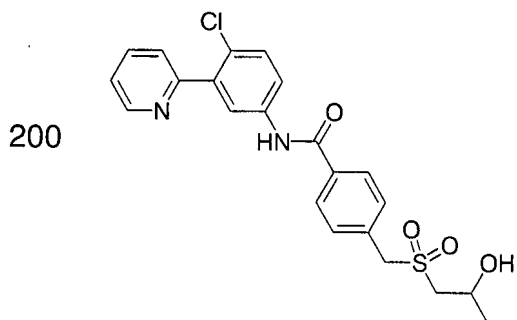
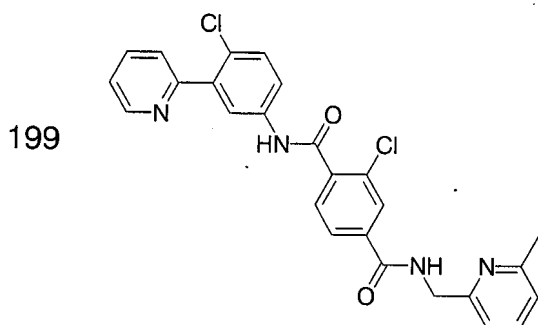
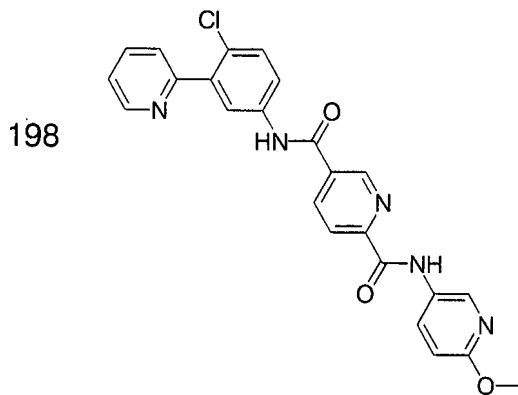
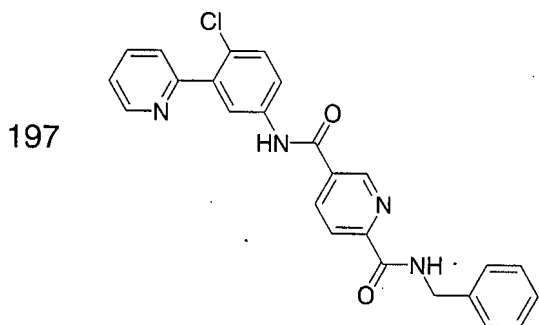
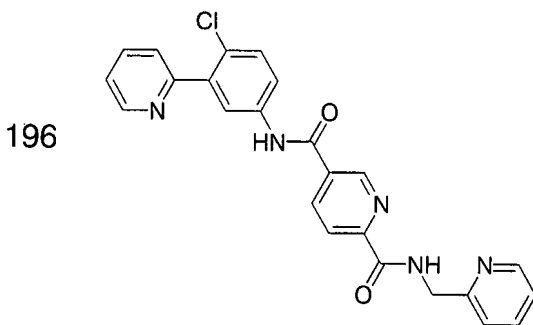
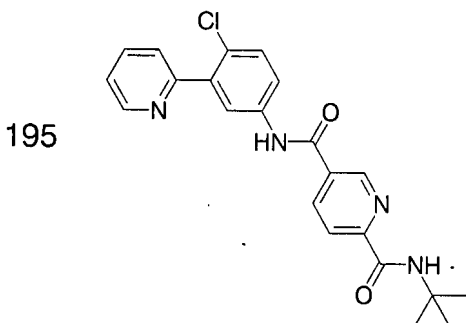
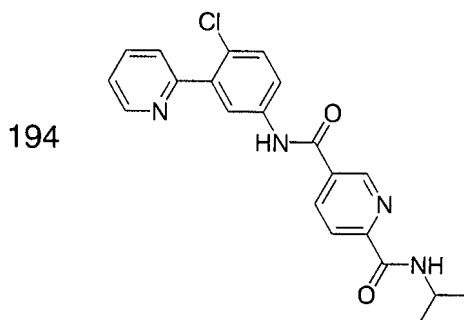
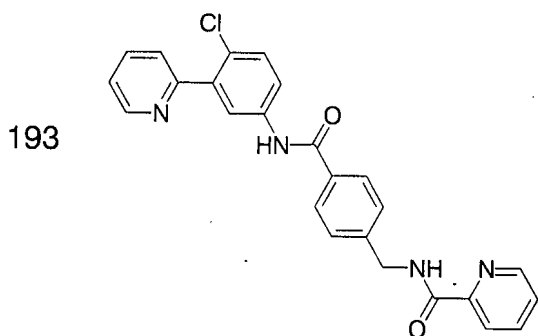
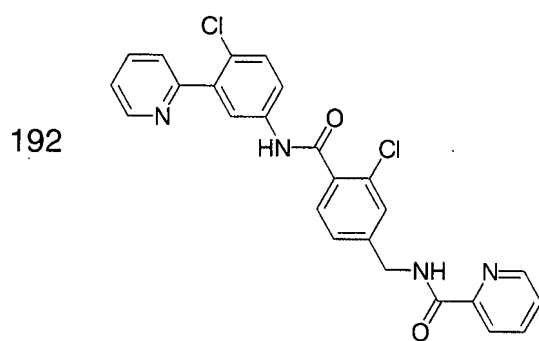
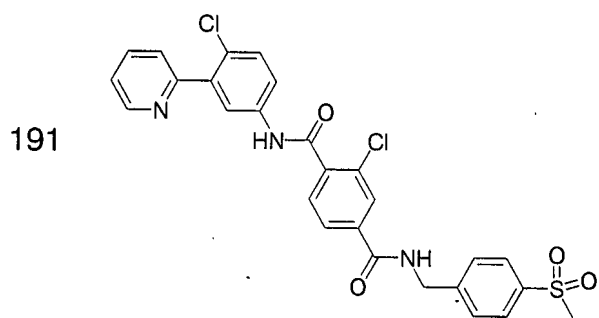


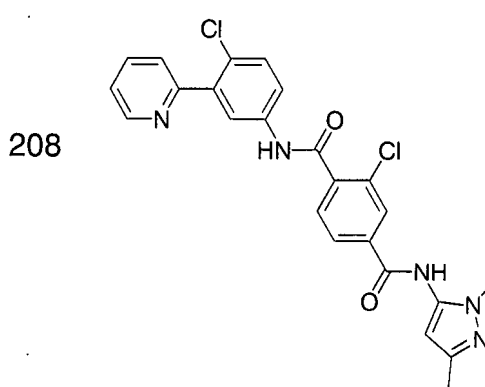
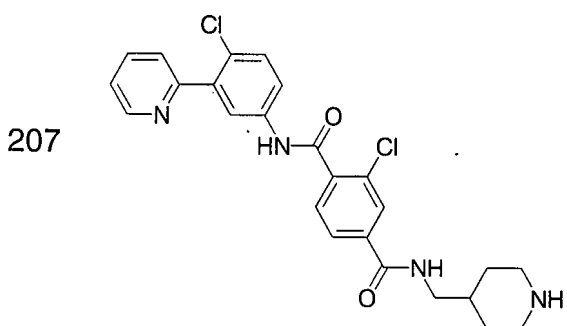
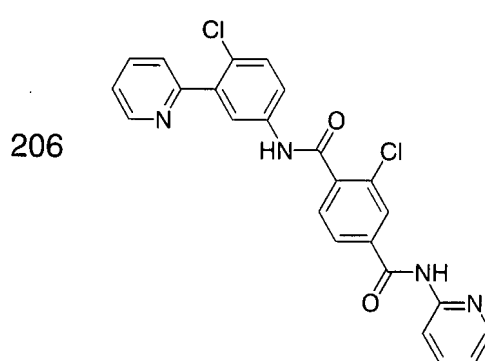
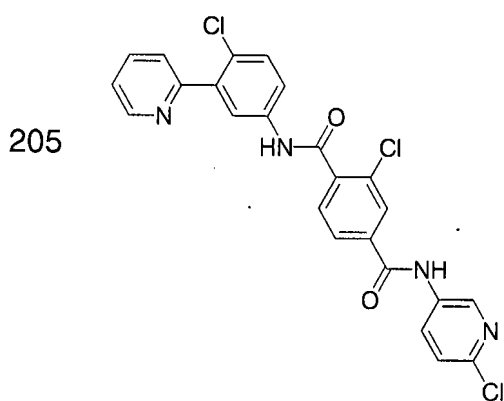
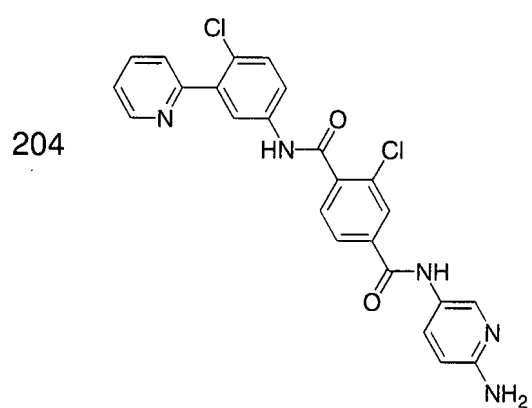
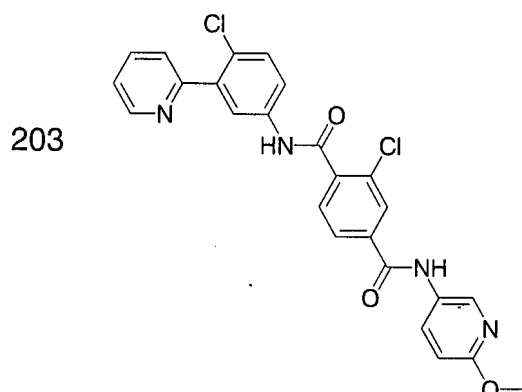
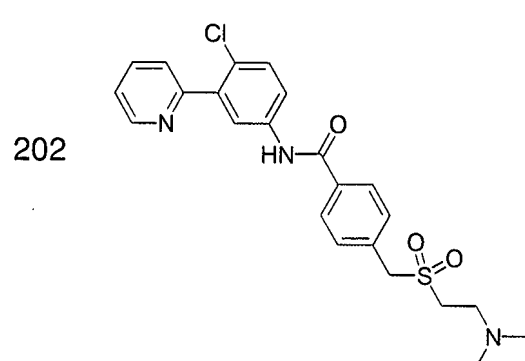
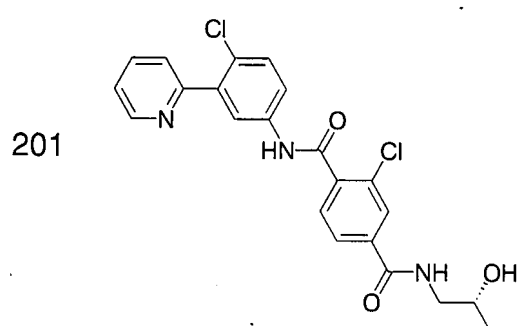


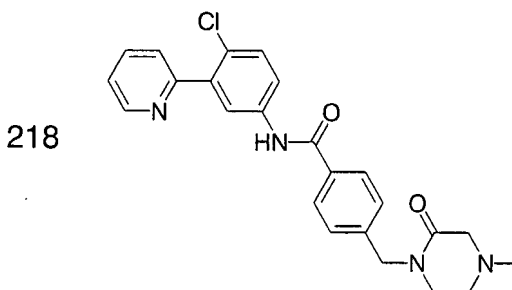
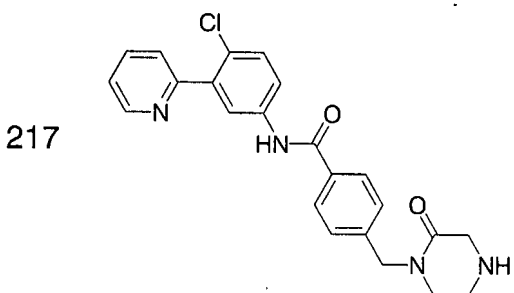
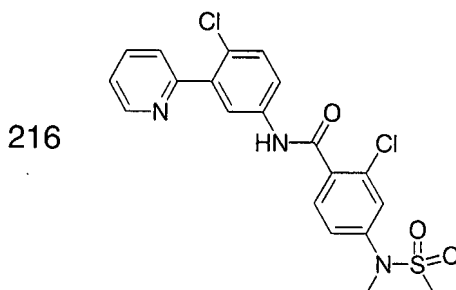
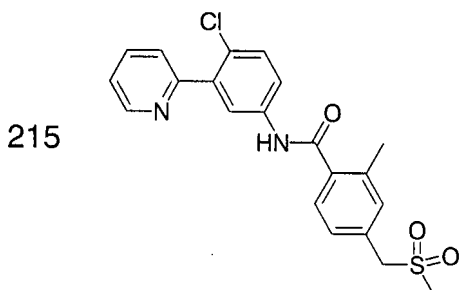
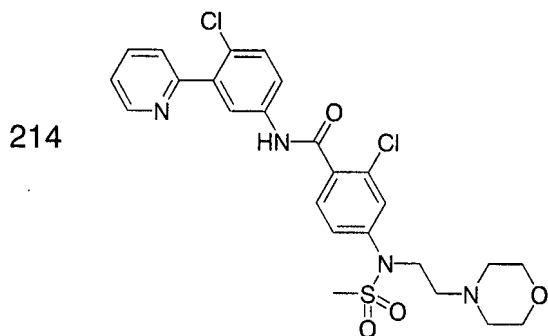
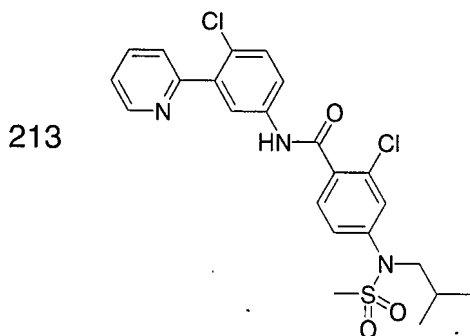
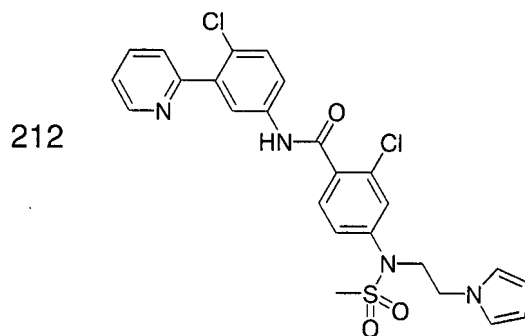
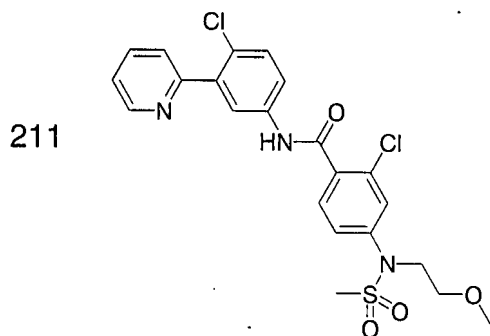
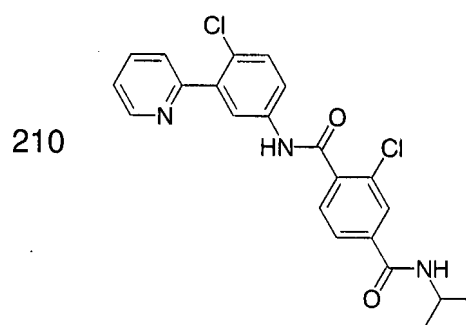
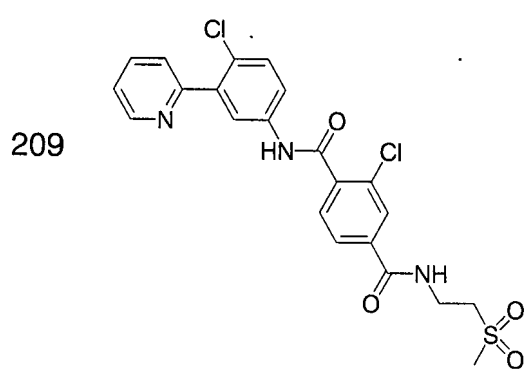


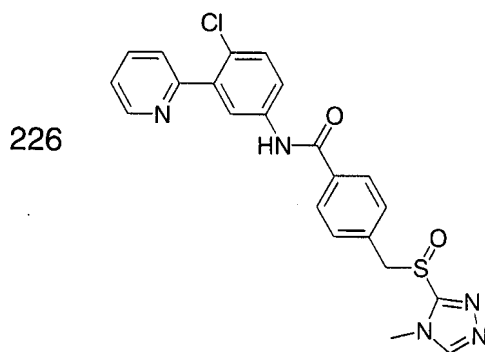
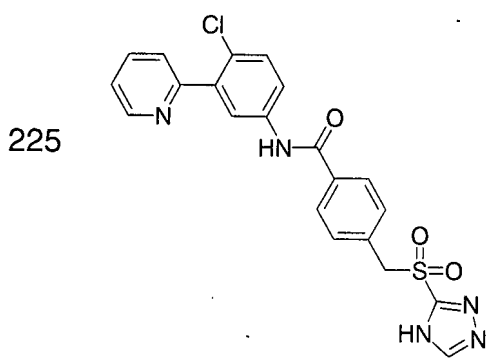
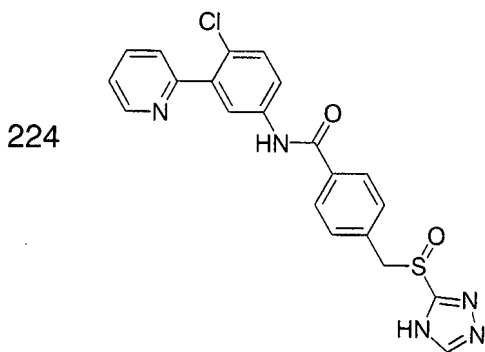
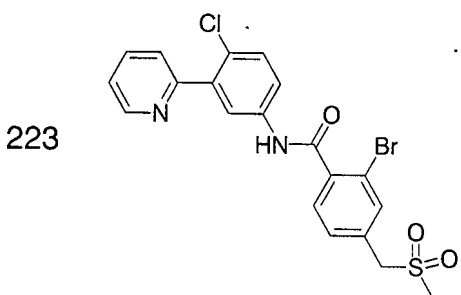
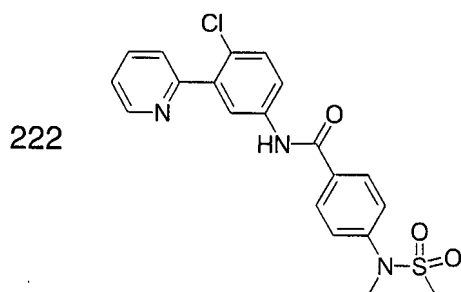
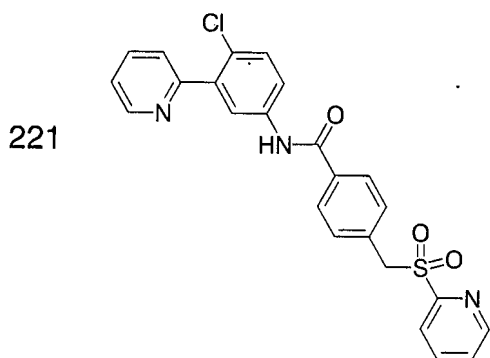
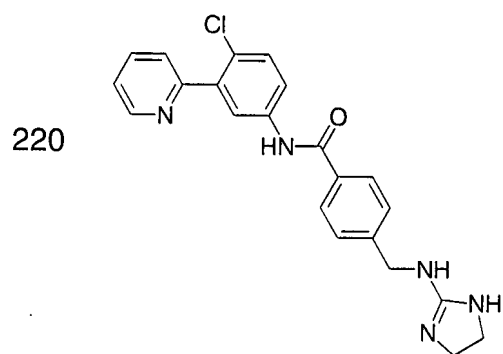
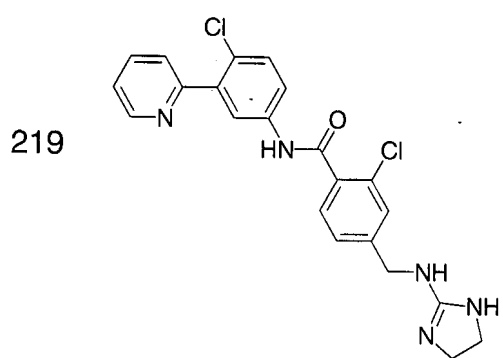


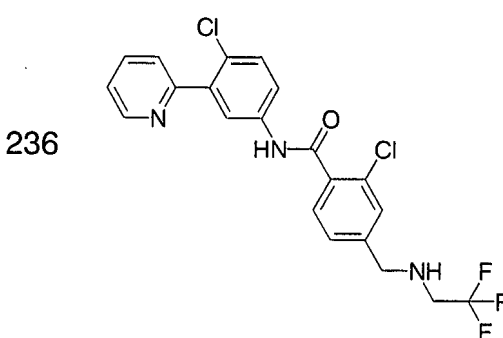
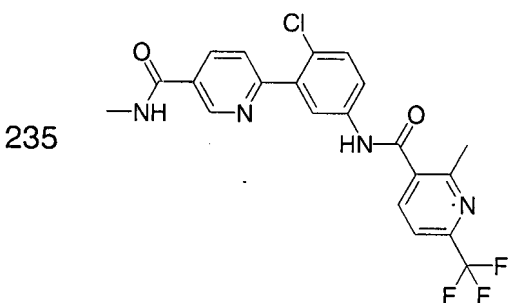
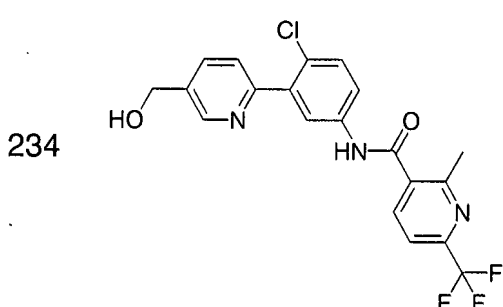
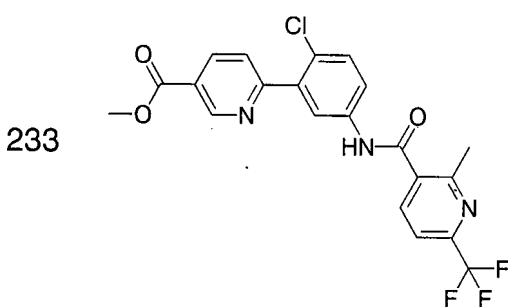
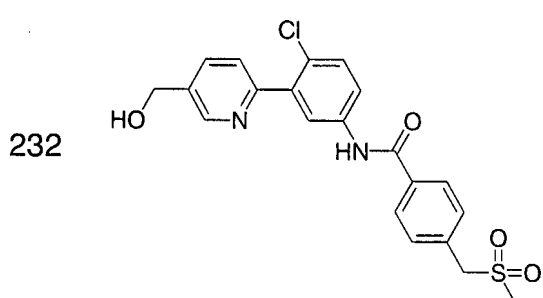
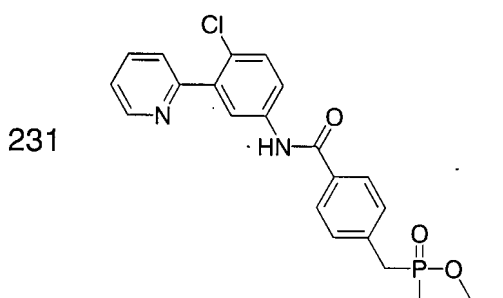
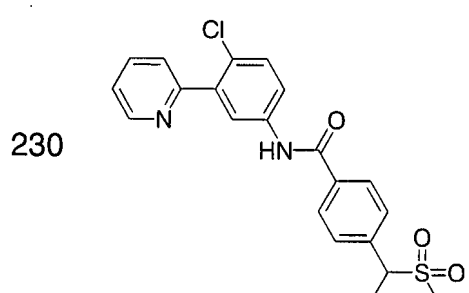
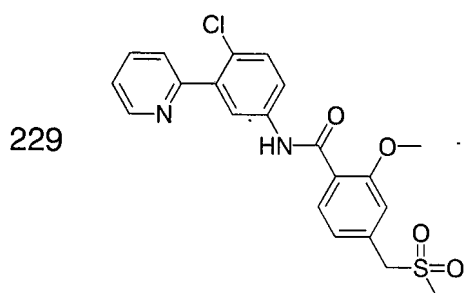
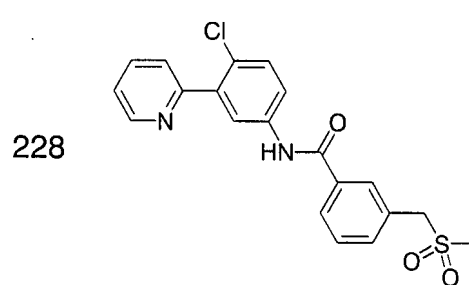
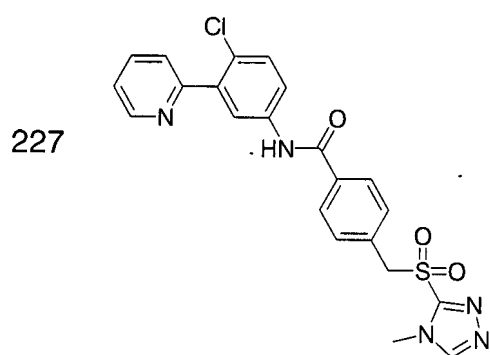


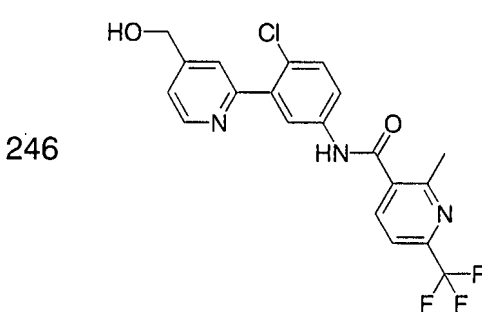
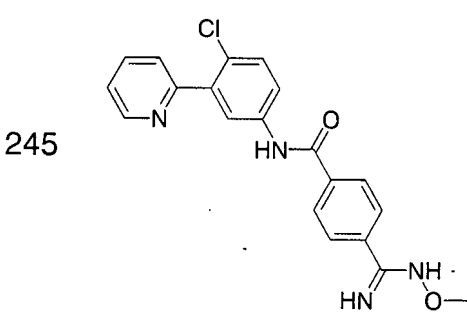
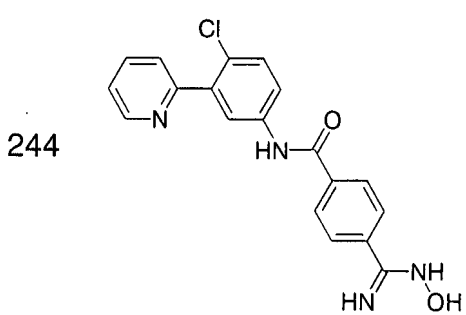
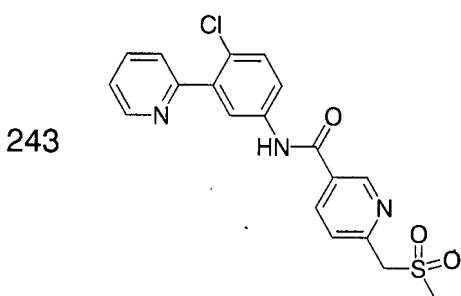
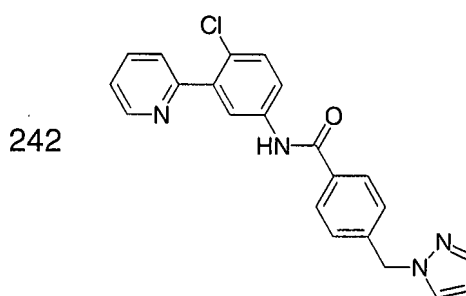
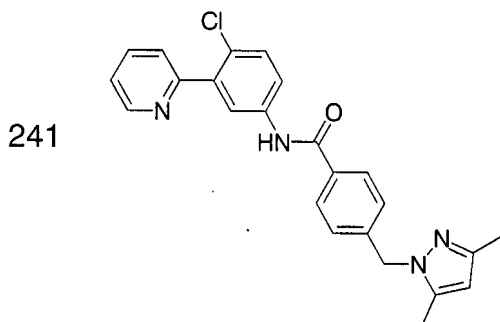
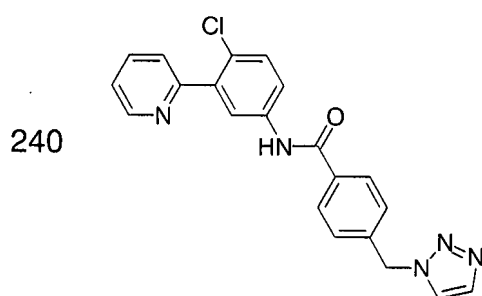
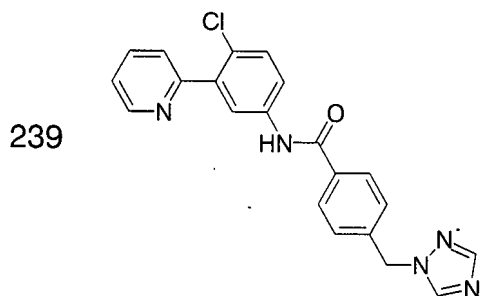
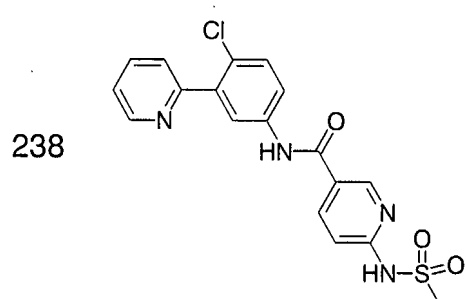
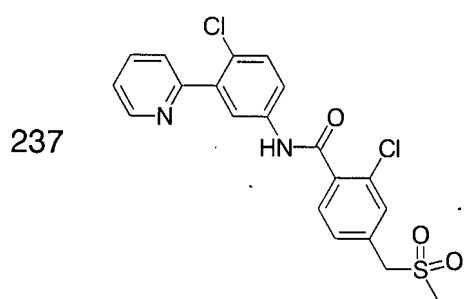


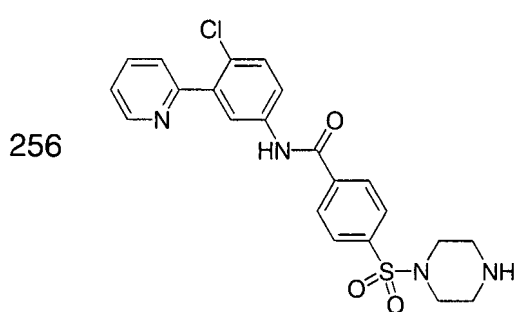
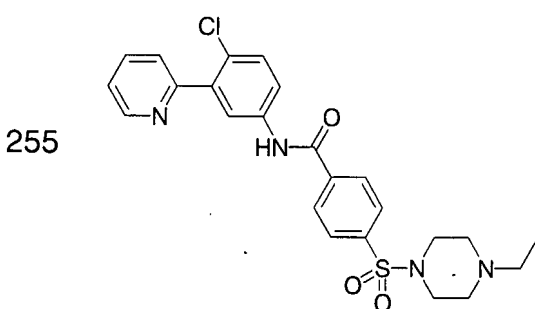
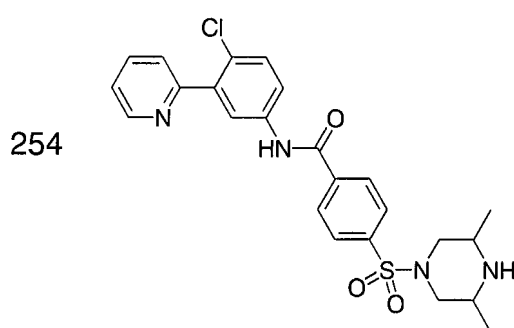
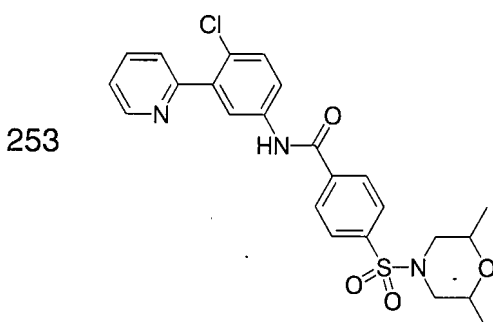
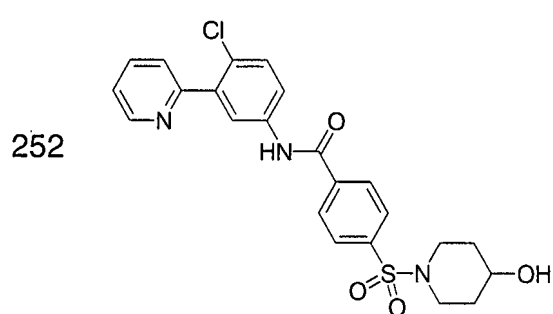
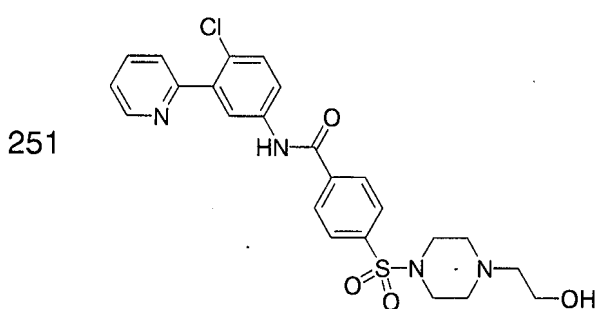
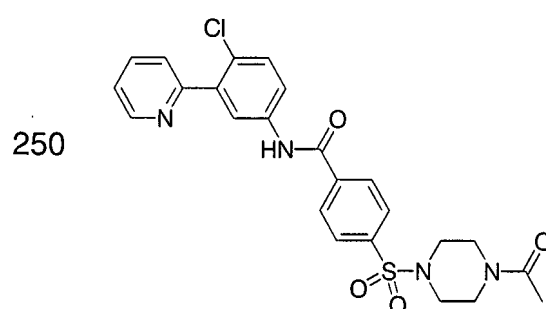
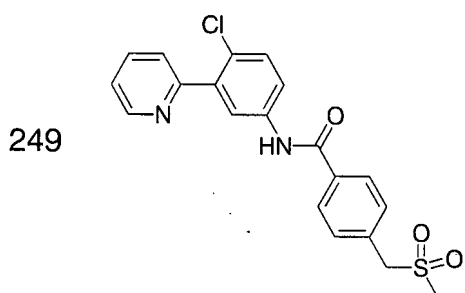
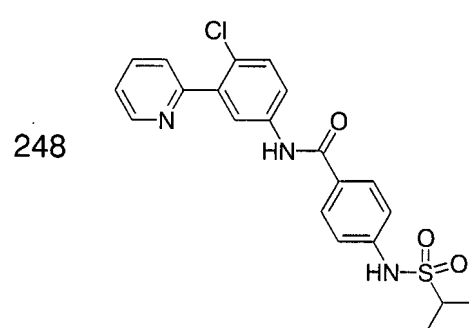
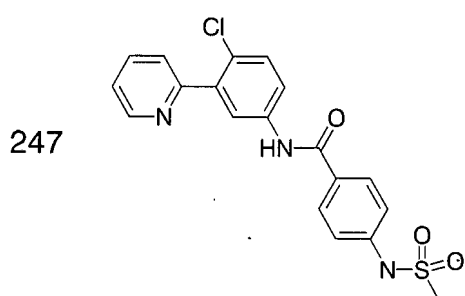


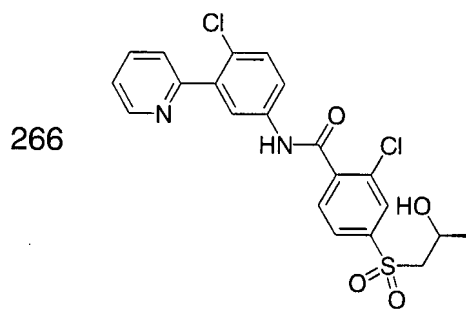
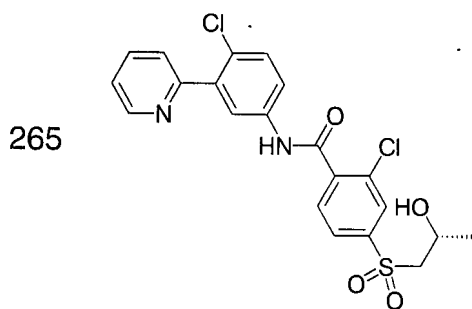
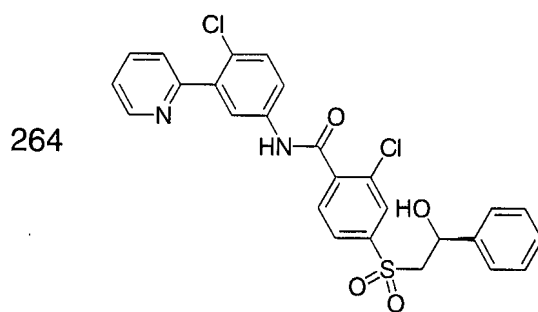
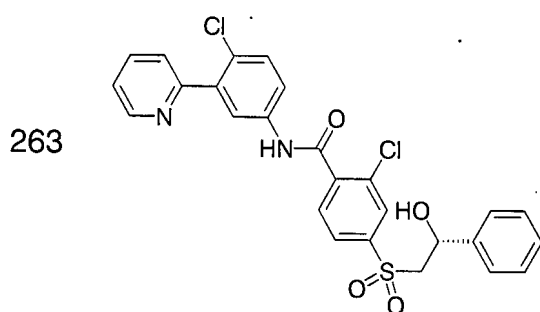
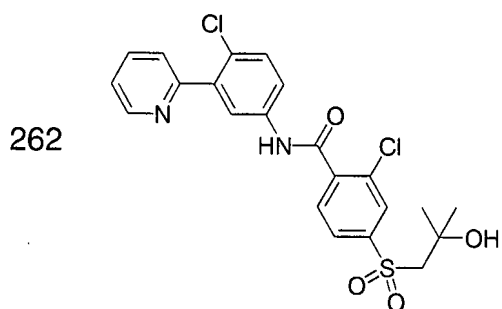
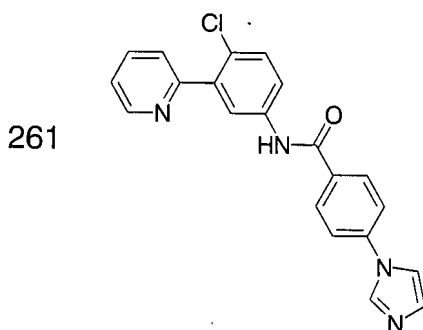
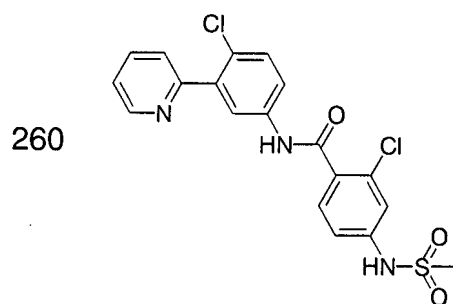
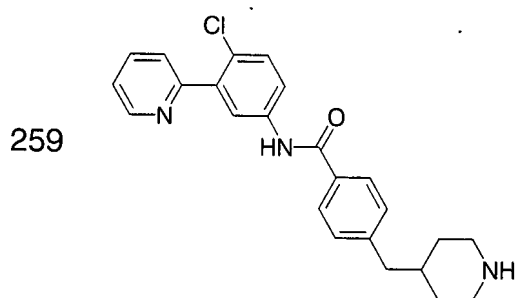
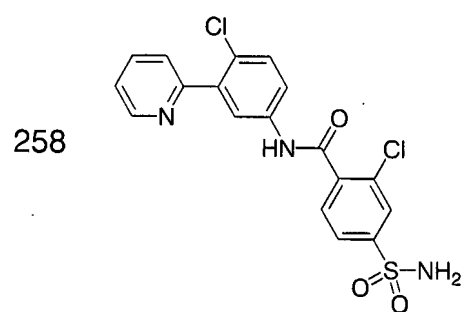
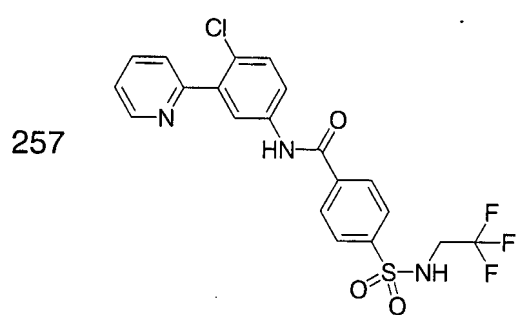


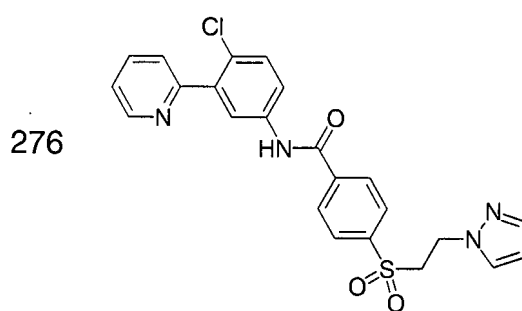
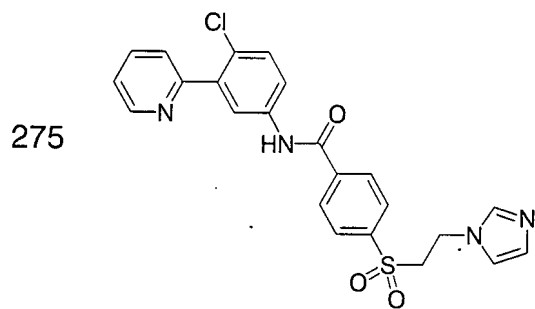
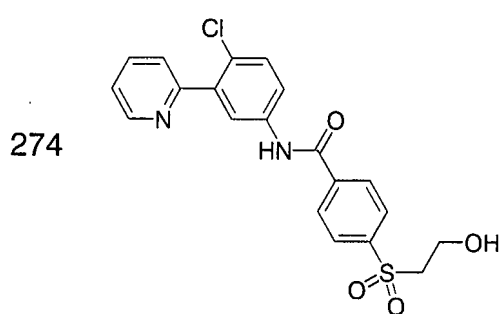
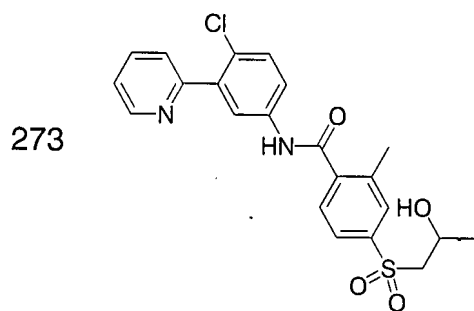
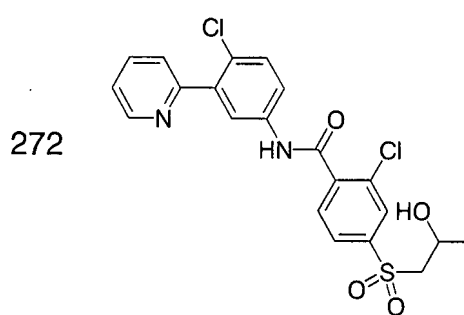
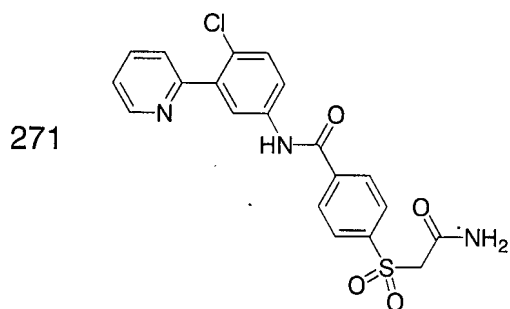
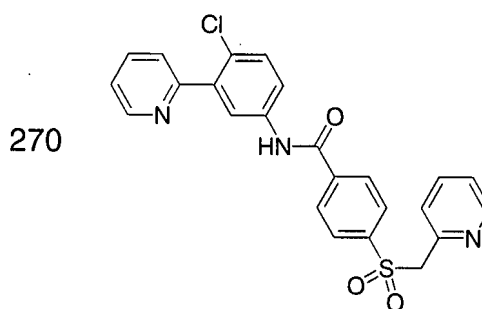
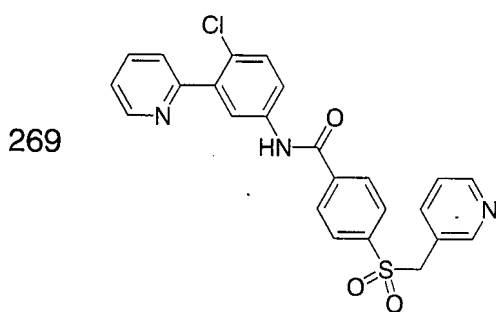
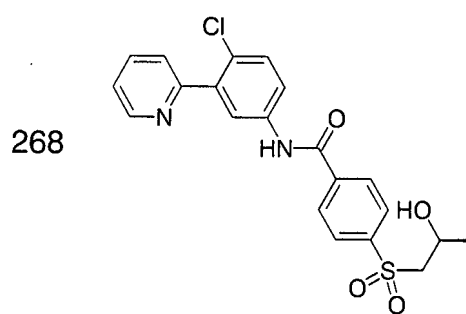
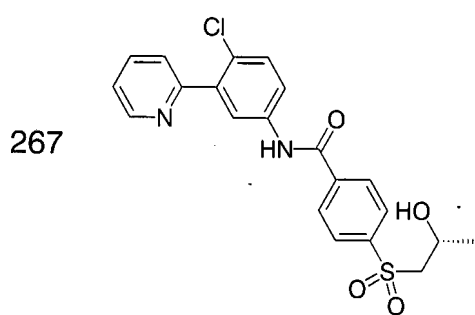


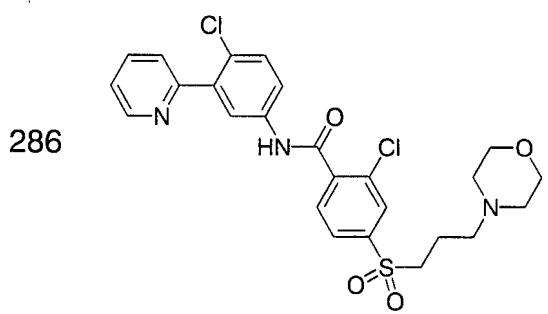
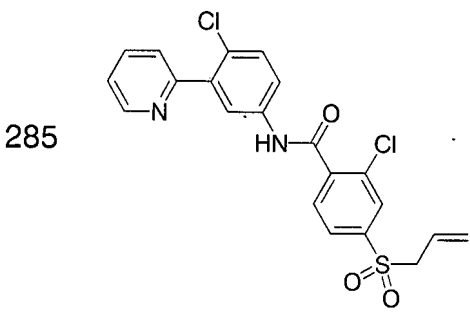
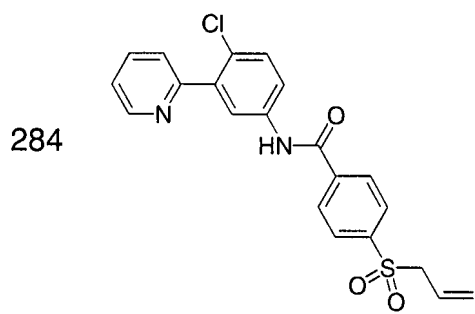
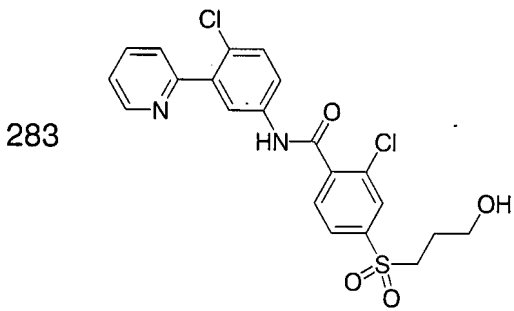
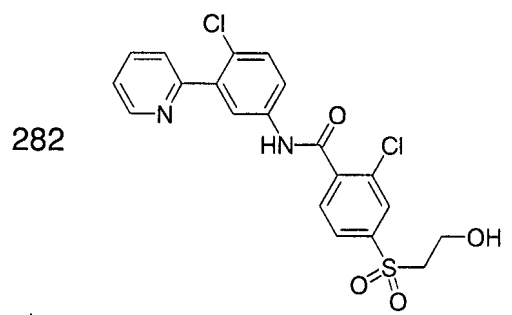
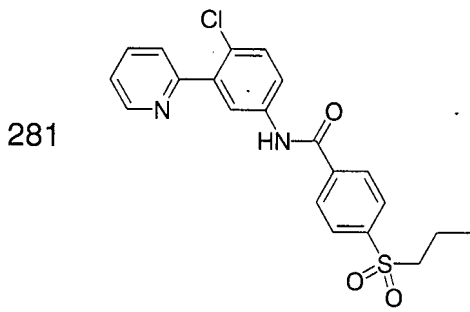
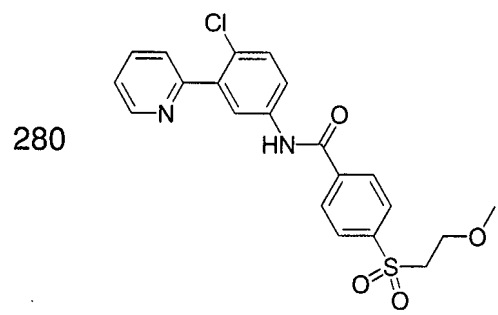
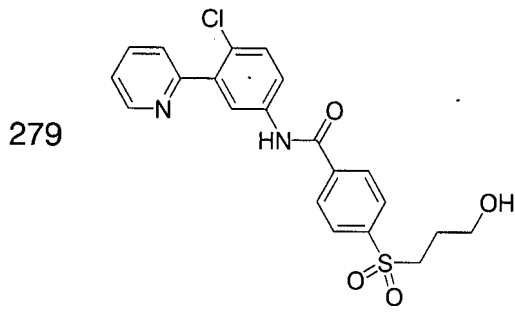
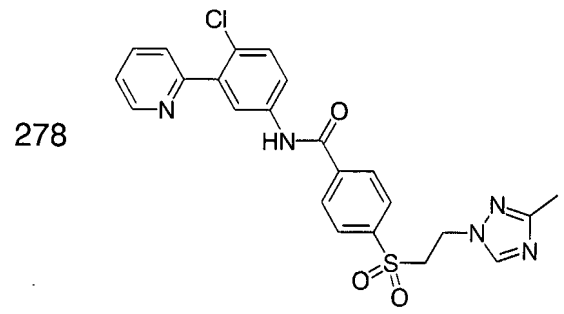
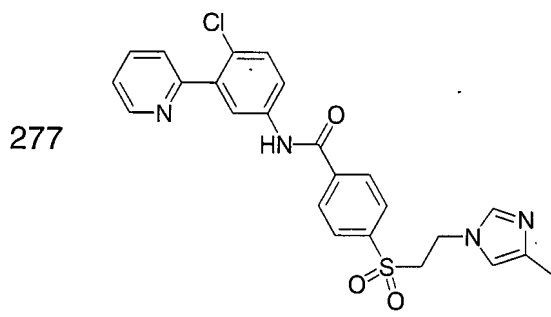


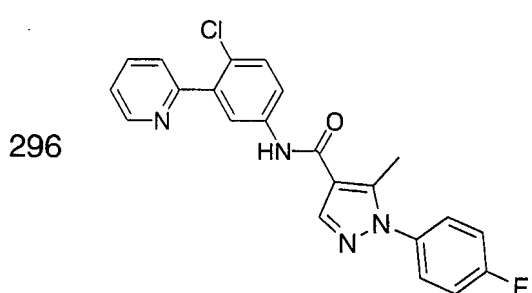
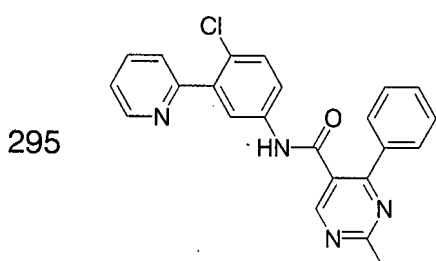
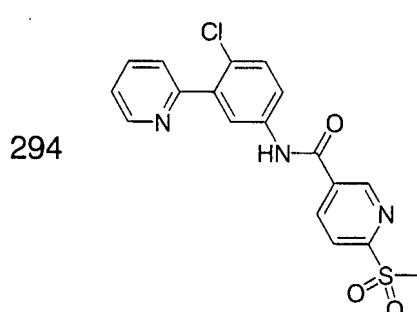
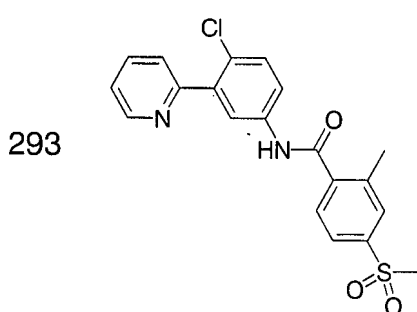
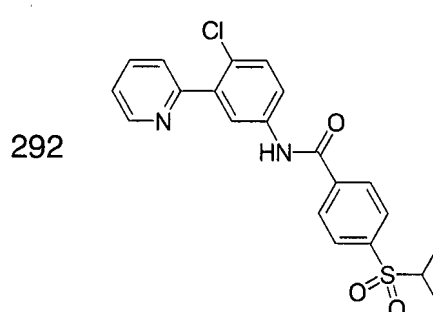
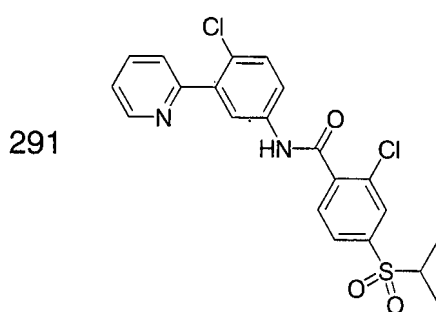
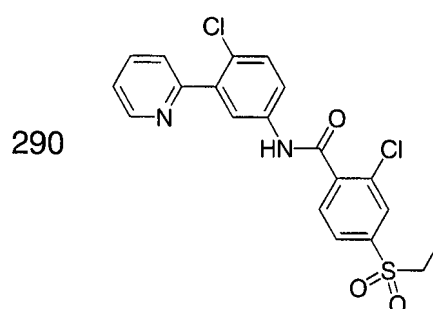
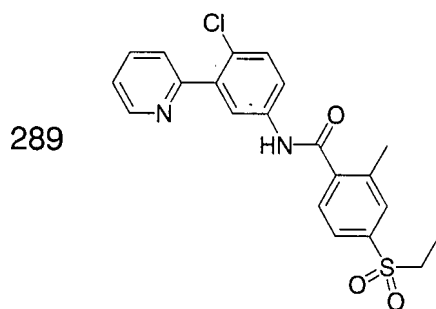
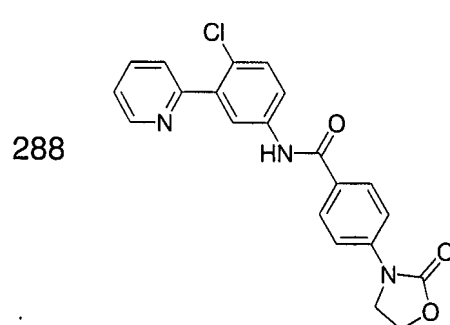
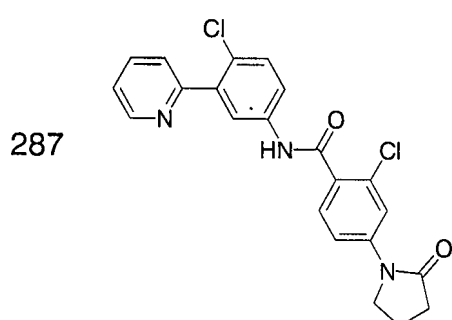


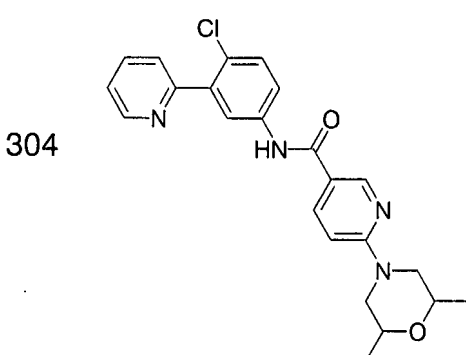
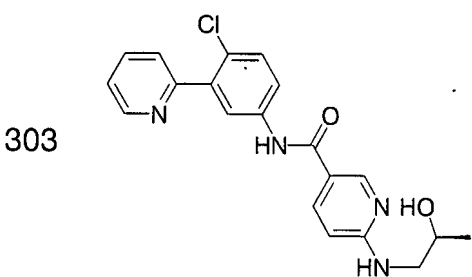
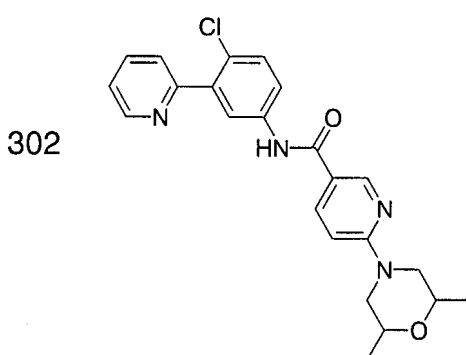
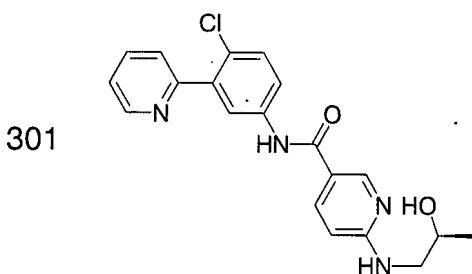
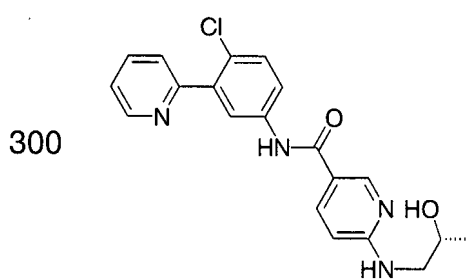
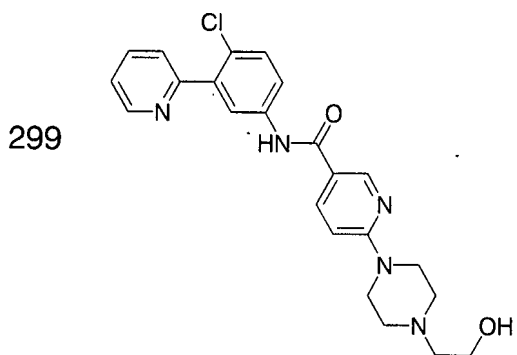
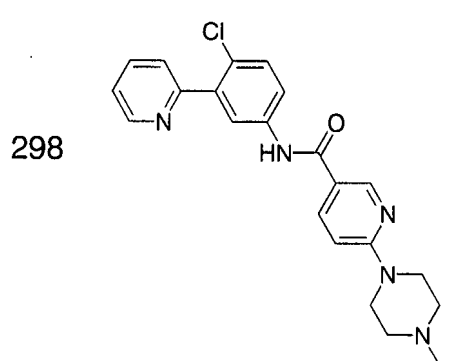
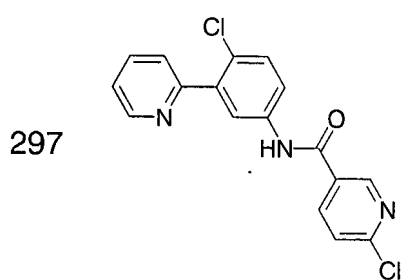


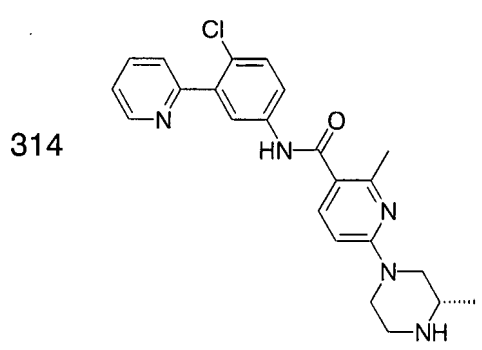
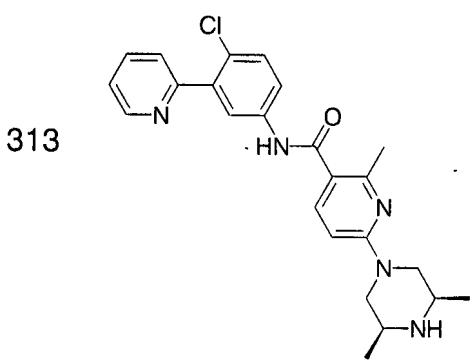
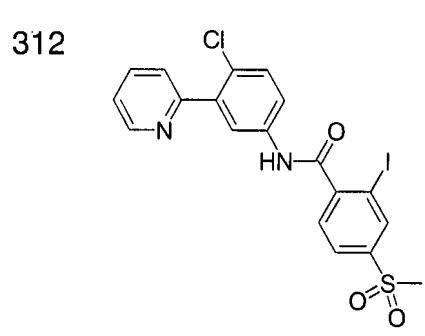
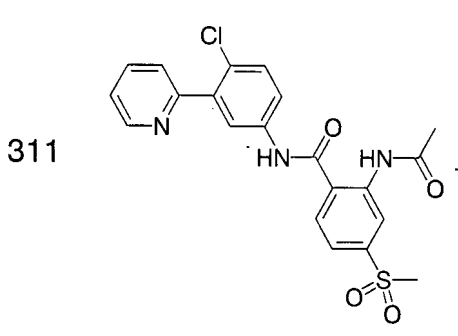
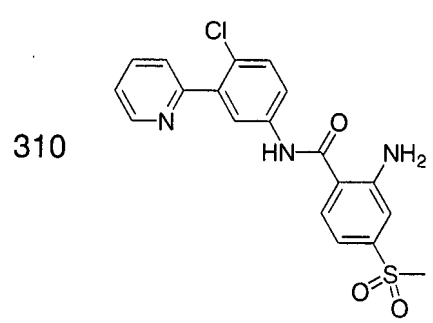
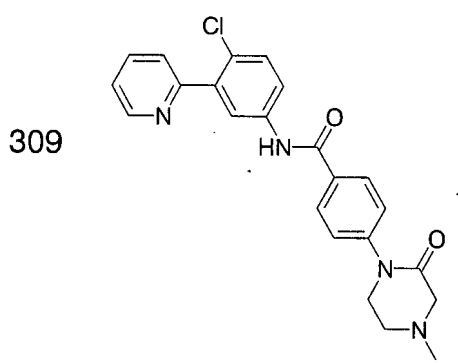
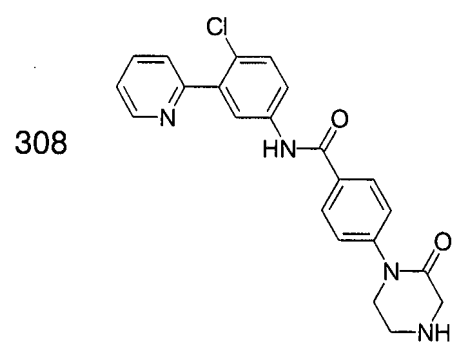
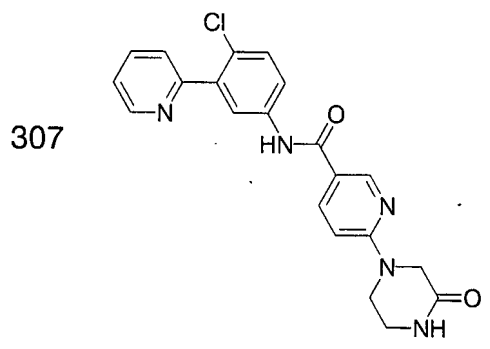
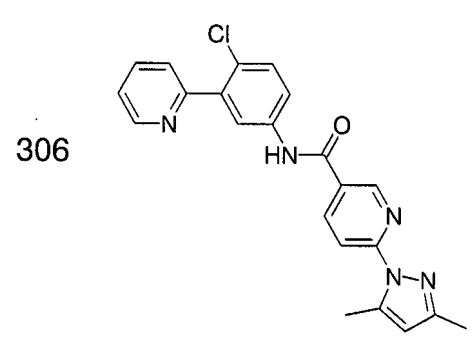
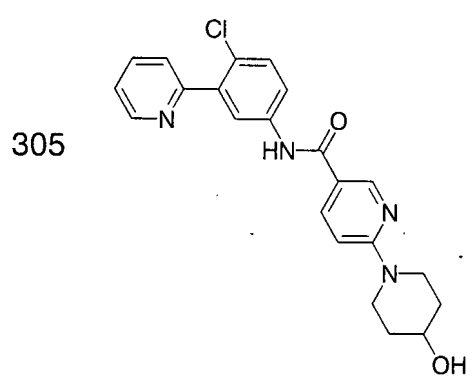


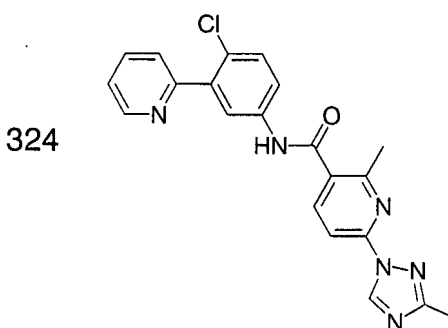
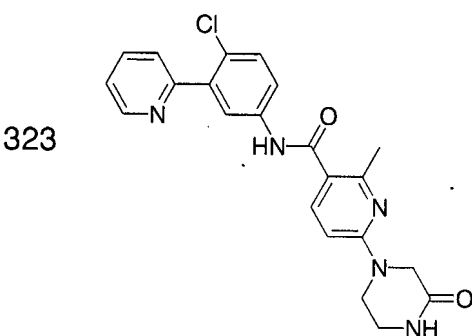
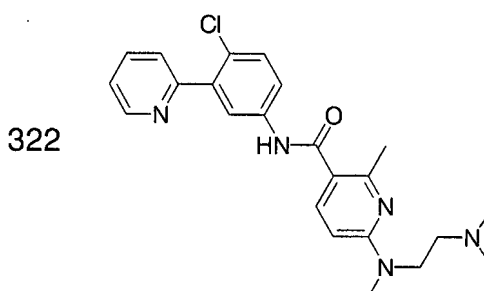
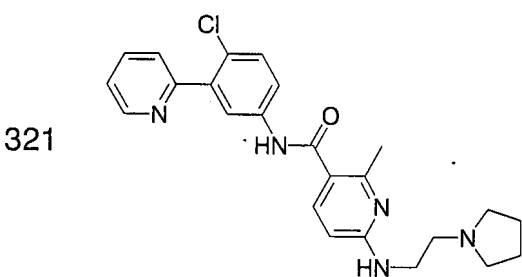
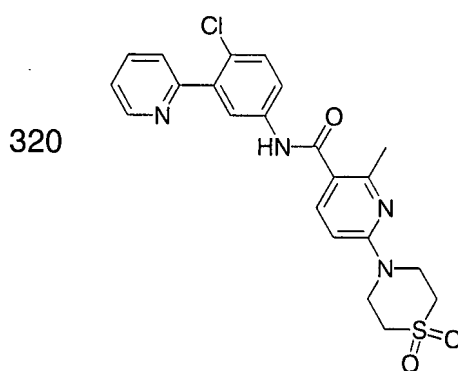
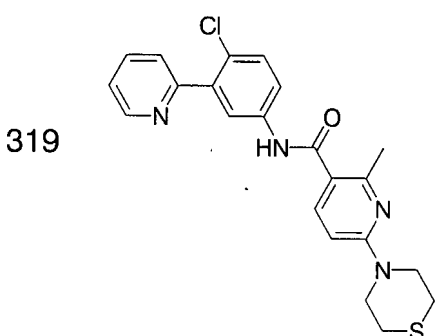
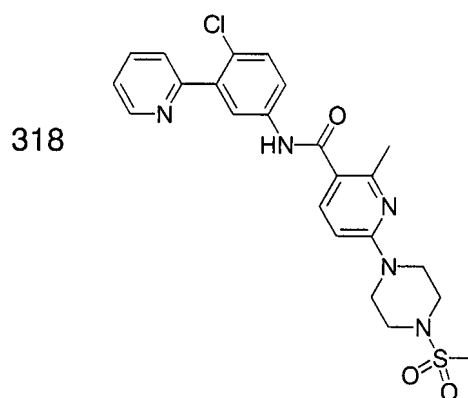
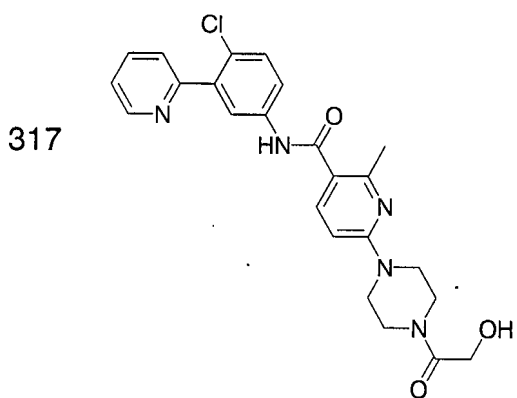
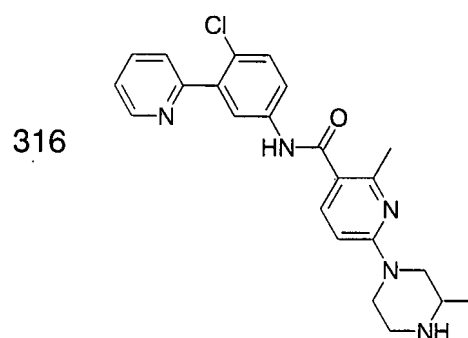
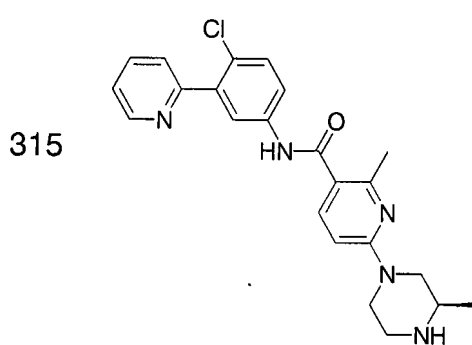


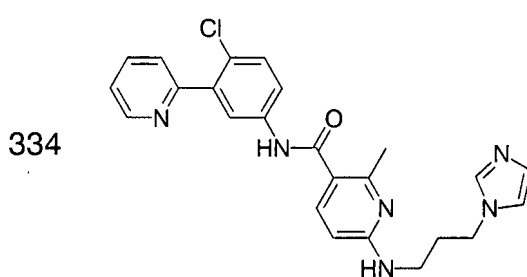
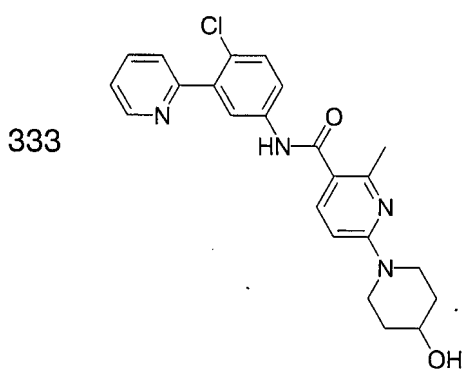
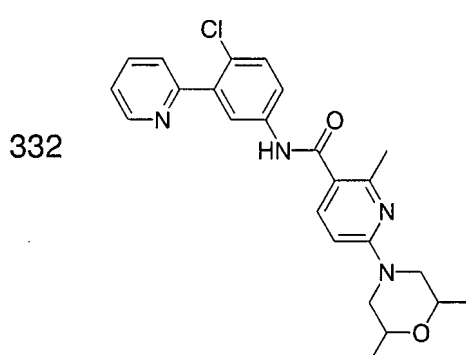
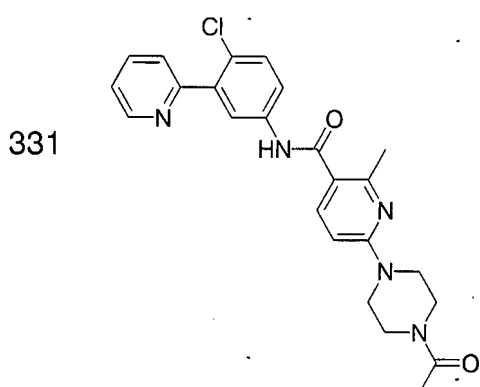
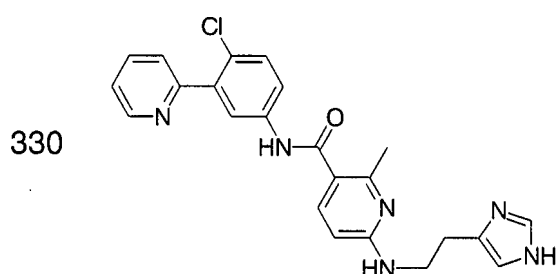
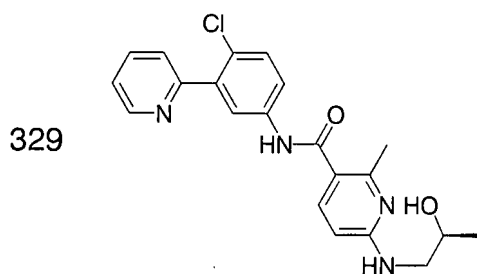
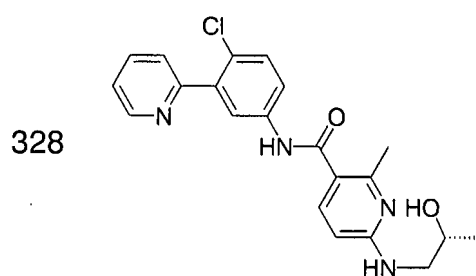
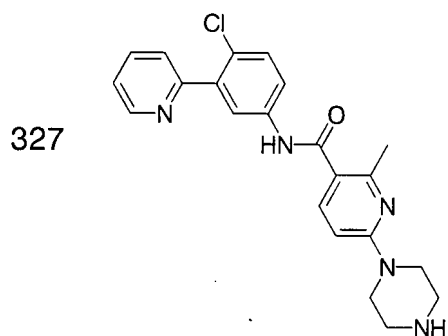
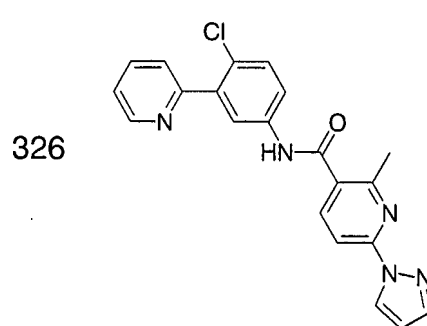
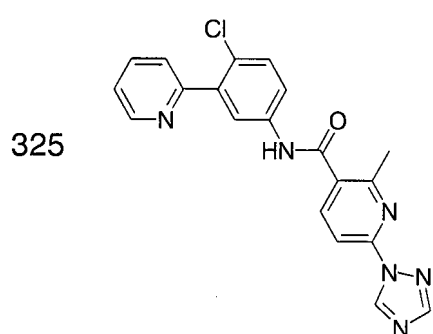


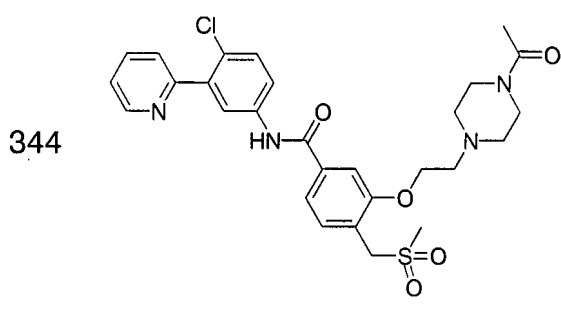
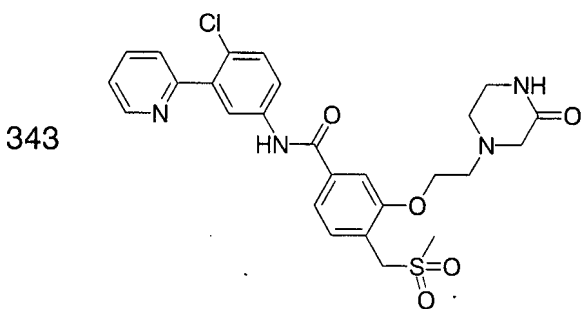
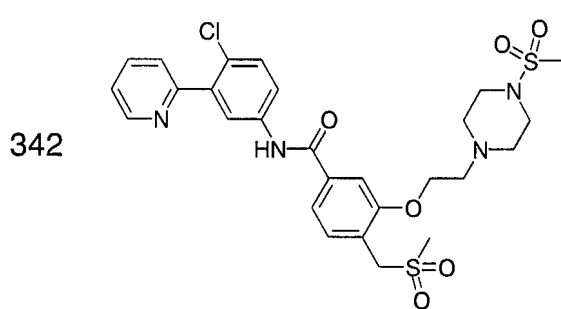
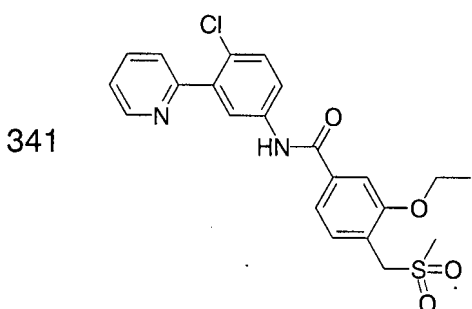
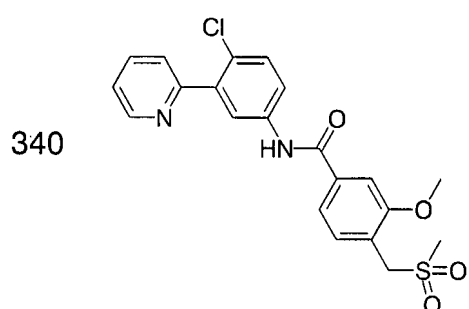
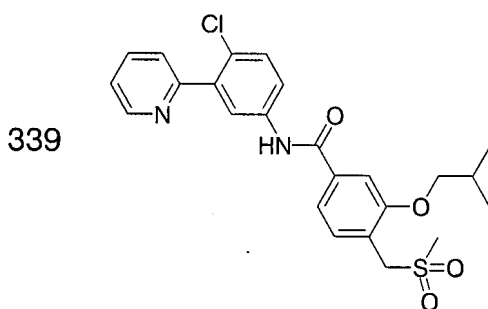
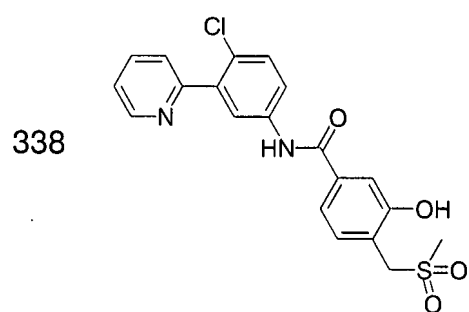
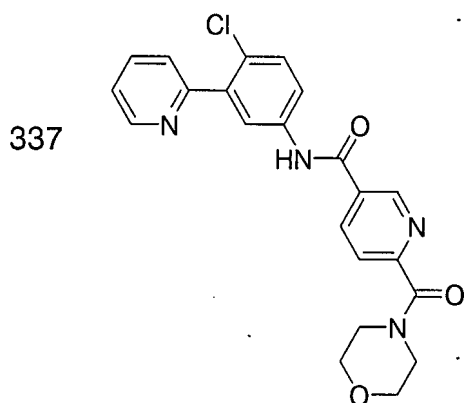
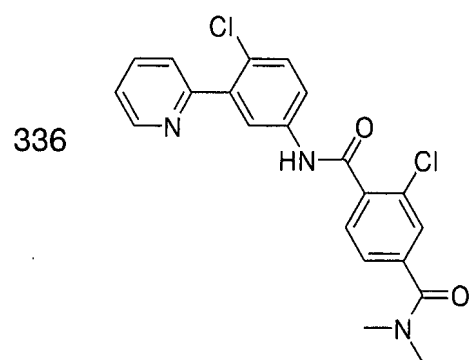
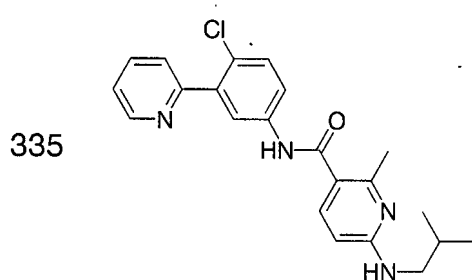


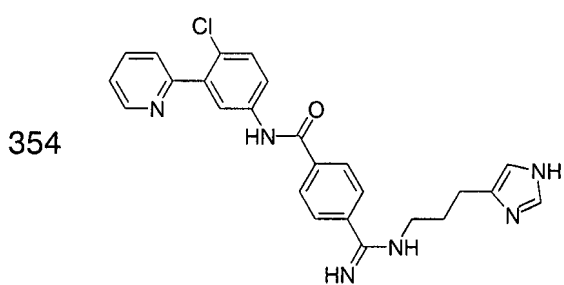
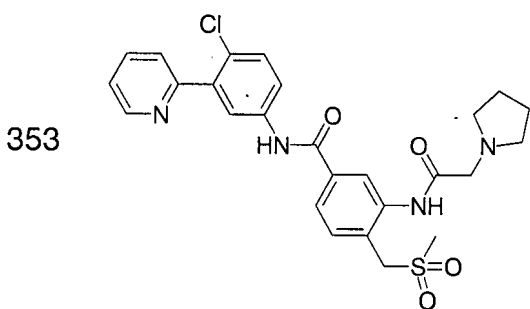
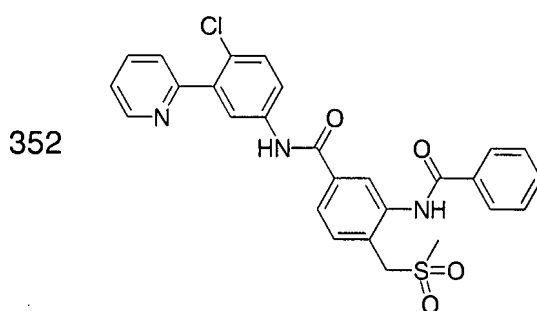
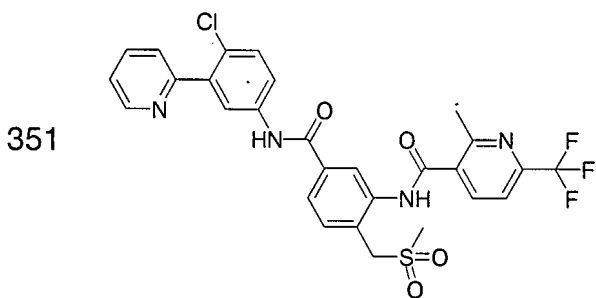
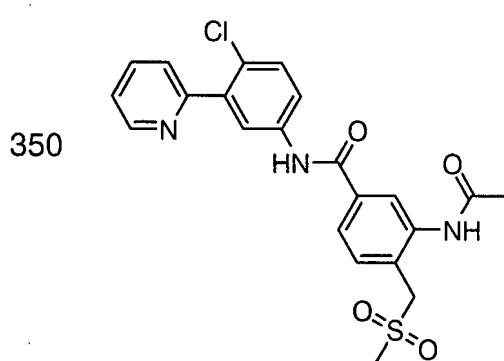
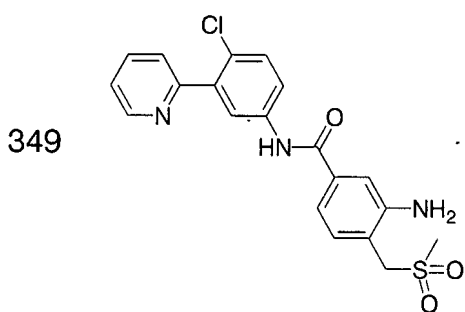
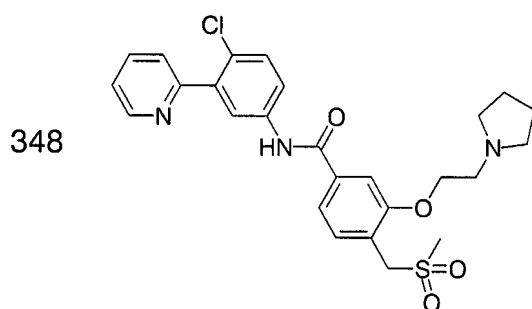
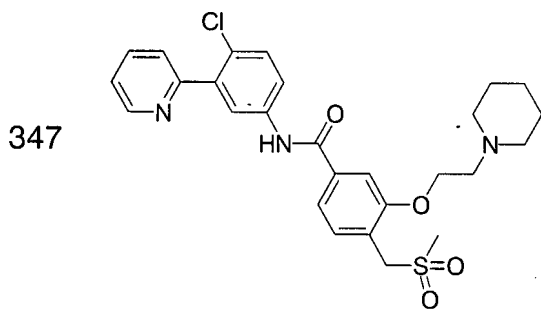
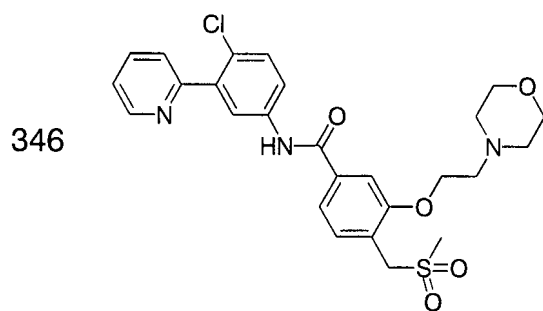
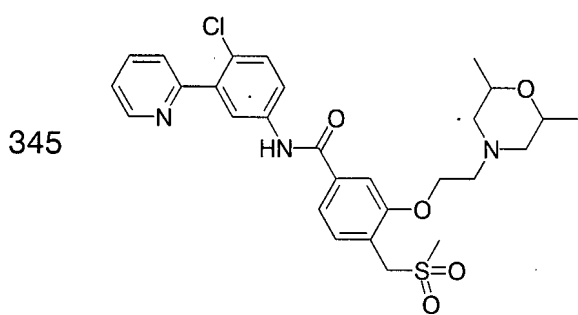


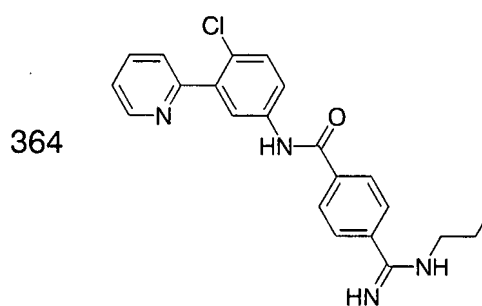
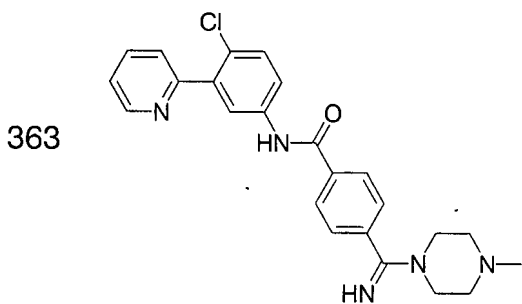
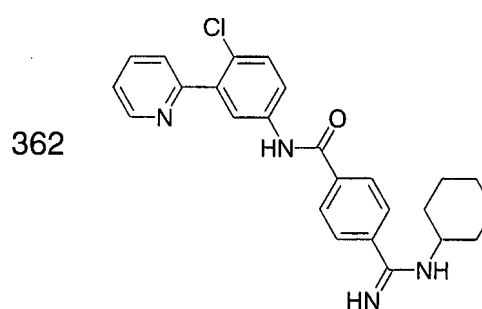
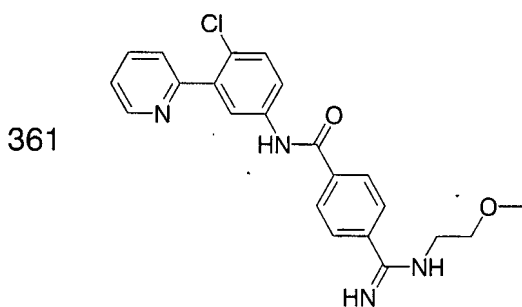
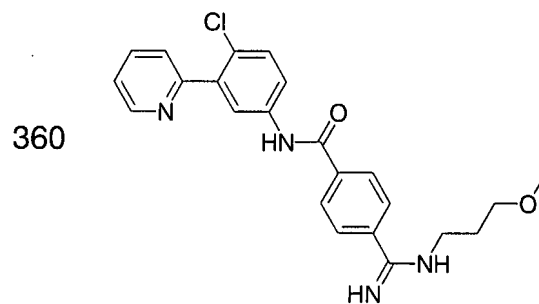
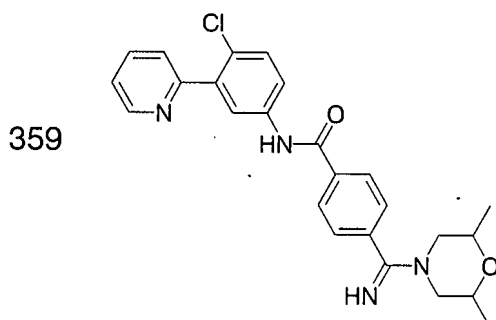
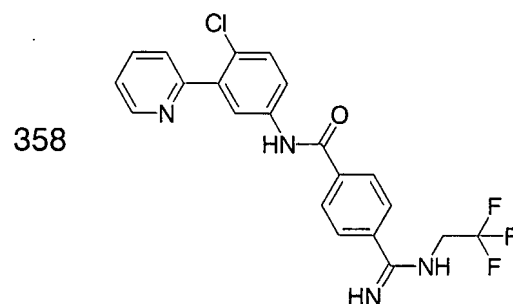
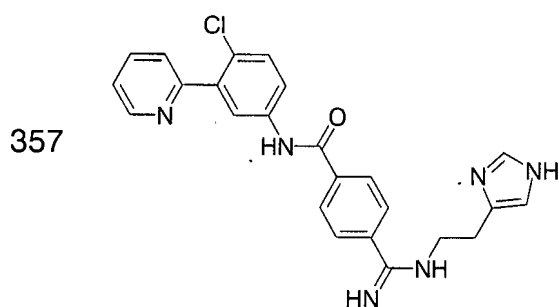
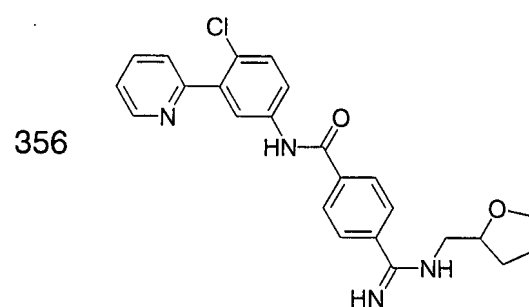
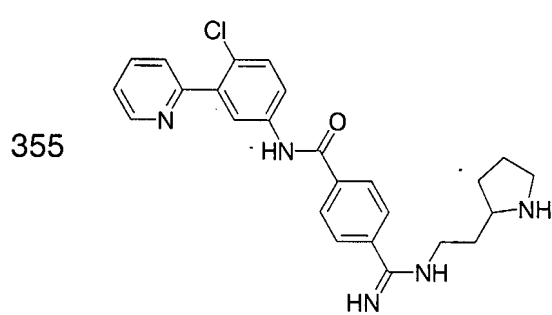


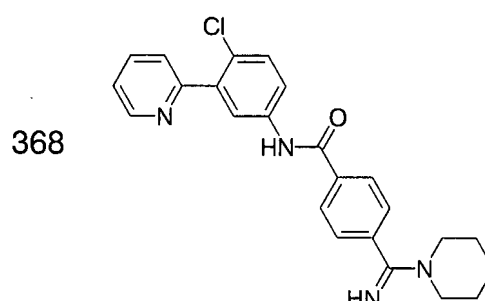
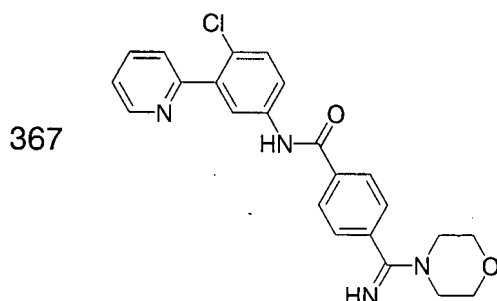
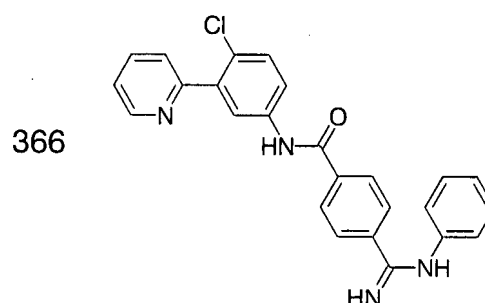
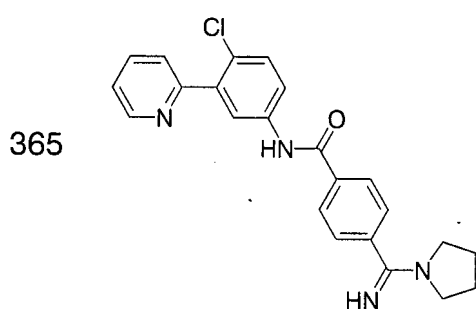












Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diaestereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. La síntesis de los compuestos puede emplear racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales iniciadores o intermedios. Los compuestos diaestereoméricos pueden ser separados por métodos cromatográficos o de cristalización. Asimismo, las mezclas enantioméricas pueden ser separadas usando las mismas u otras técnicas conocidas en el arte. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos pueden tener la configuración R o S y ambas configuraciones caen dentro del alcance de la invención.

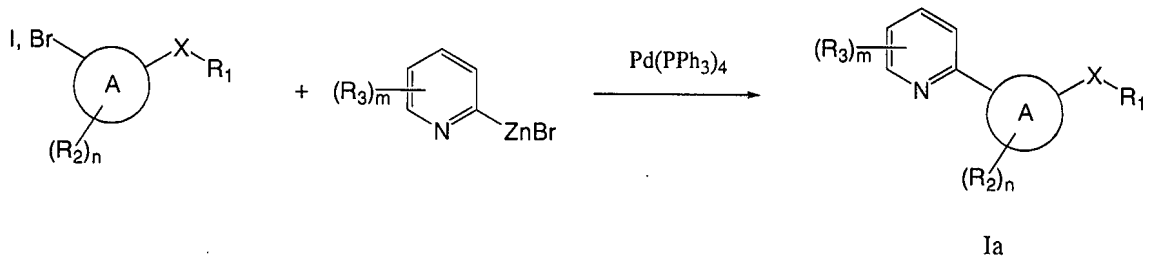
La invención además contempla profármacos de los compuestos antes descritos. Los profármacos adecuados incluyen grupos de protección amino y carboxi conocidos que son liberados, por ejemplo hidrolizados, para obtener el compuesto madre bajo condiciones fisiológicas. Una clase específica de profármacos son los compuestos en los cuales un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxilo (OH), un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un grupo alcóxicarbonilo (-CO-OR), un grupo aciloxialquilo-alcóxicarbonilo (-CO-O-R-O-CO-R) donde R es un

grupo monovalente o divalente y de acuerdo a la definición anterior o un grupo que posee la fórmula -C(O)-O-CP₁P₂-haloalquilo, donde P₁ y P₂ son iguales o diferentes y son H, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, halo alquilo inferior o arilo. Los compuestos profármacos pueden ser preparados sometiendo a una
5 reacción los compuestos de la invención antes descriptos con un compuesto acilo activado para unir un átomo de nitrógeno en el compuesto de la invención al carbonilo del compuesto acilo activado. Los compuestos carbonilo activados adecuados contienen un grupo saliente bueno unido al carbono del carbonilo e incluyen sales de acil haluros, acil aminas, acil piridinio, acil alcóxidos, en
10 particular acil fenóxidos como p-nitrofenoxi acilo, dinitrofenoxi acilo, fluorofenoxi acilo, y difluorofenoxi acilo. Las reacciones son en general exotérmicas y se llevan a cabo en solventes inertes a temperaturas reducidas como entre -78 y aproximadamente 50 °C. Las reacciones usualmente se ejecutan en presencia de una base inorgánica como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio, o una
15 base orgánica como una amina, incluyendo piridina, TEA, etc. Una forma de preparación de profármacos ha sido descripta en USSN 08/843,369 presentada en Abril 15, 1997 (corresponde a la publicación por el PCT WO9846576) cuyos contenidos se incorporan por completo a la presente como referencia.

20 **Síntesis**

Los compuestos de la invención se preparan usando técnicas sintéticas orgánicas convencionales a partir de iniciadores y reactivos comercializados en el mercado. Se advertirá que los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de los
25 compuestos de la invención dependerán de los sustituyentes específicos presentes en un compuesto y que varios procedimientos de protección y desprotección pueden ser necesarios como es de rutina en la síntesis orgánica. Los compuestos de la invención en los cuales Y está ausente pueden ser preparados mediante un procedimiento de acoplamiento de Negishi de acuerdo al
30 siguiente esquema general 1:

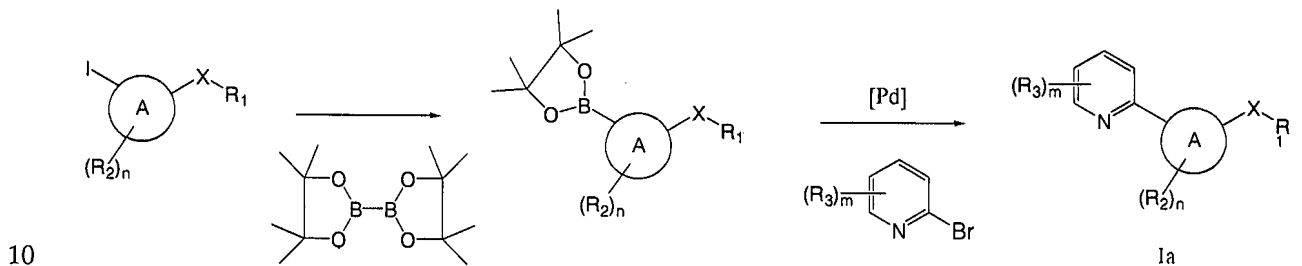
esquema 1



en el cual el bromuro de piridilo zinc (o alternativamente cloruro de piridilo zinc) se somete a una reacción con un anillo sustituido con yodo o bromo A para obtener el compuesto final Ia. Alternativamente, los compuestos Ia de la invención pueden ser preparados usando una reacción de acoplamiento de Suzuki de un

5 pueden ser preparados usando una reacción de acoplamiento de Suzuki de un anillo borilado A para proveer un enlace directo entre el piridilo adecuado y el anillo A de acuerdo al esquema 2.

esquema 2



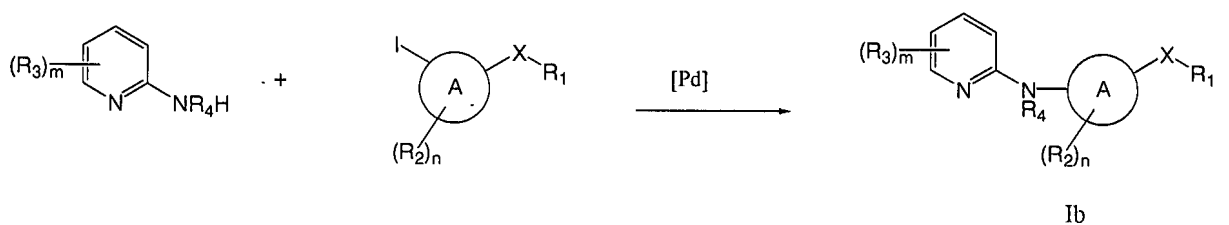
Un anillo sustituido con halógeno A se somete a una reacción con un éster de boro como pinacol diborano en presencia de catalizador paladio como $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y el éster boronado resultante es calentado con piridina sustituida con 2-halógeno

15 y un catalizador paladio para obtener un compuesto final Ia de la invención.

Los compuestos de la invención en los cuales Y es NR_4 pueden ser preparados por aminación catalizada por paladio del anillo A sustituido con halógeno con la 2-aminopiridina deseada de acuerdo al esquema 3.

esquema 3

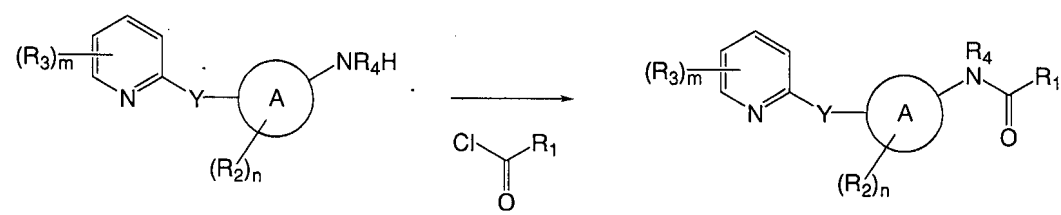
20



Los compuestos de la invención en los cuales X es NR₄CO pueden ser preparados mediante el esquema general 4 en el cual el anillo A sustituido con amina se somete a una reacción con el cloruro ácido deseado Cl-C(O)-R₁.

5

esquema 4



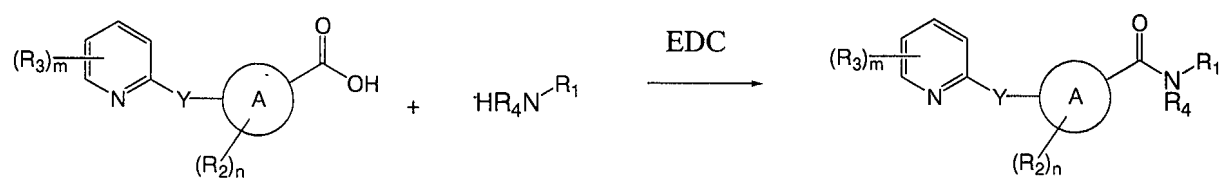
Alternativamente, tales compuestos pueden ser preparados mediante un acoplamiento catalizado por EDC de un anillo A sustituido con carboxi con un grupo R₁ sustituido con amina, es decir R₁-NR₄H. El mismo esquema puede ser usado para preparar los compuestos tioamida de la invención, es decir X es NR₄C(S), empleando un cloruro tio ácido adecuado Cl-C(S)-R₁ en el paso de acilación.

15

Los compuestos de la invención en los cuales X es C(O)NR₄ también pueden ser preparados sometiendo a una reacción un anillo A sustituido con amina con un grupo R₁ sustituido con carboxi y catalizador EDC de acuerdo al esquema 5.

esquema 5

20



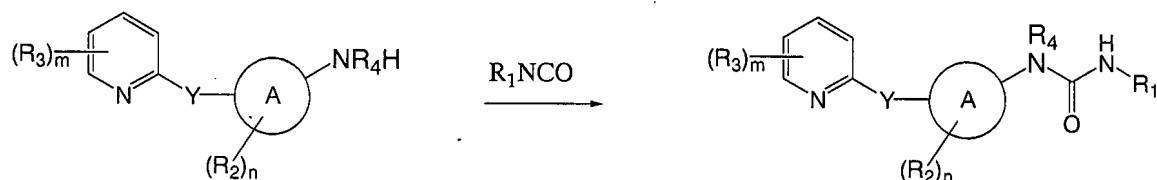
Un esquema similar puede ser usado para preparar los compuestos tioamida de la invención, es decir X es C(S)NR₄, empleando un anillo A sustituido con ácido tióico adecuado (por ejemplo -C(S)OH) o convirtiendo la amida con reactivo de Lawesson..

25

Los compuestos de la invención en los cuales X es $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$ pueden ser preparados de acuerdo al esquema general 6 sometiendo a una reacción un anillo A sustituido con amina con el isocianato adecuado $\text{R}_1\text{-NCO}$.

5

Esquema 6



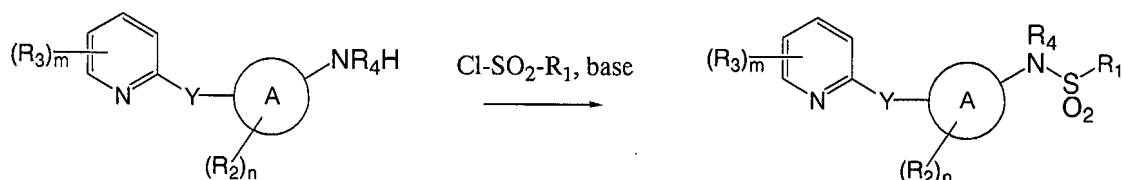
El mismo esquema puede ser usado para preparar los compuestos tiourea de la invención, es decir X es $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, empleando un isotiocianate $\text{R}_1\text{-NCS}$ adecuado en lugar del isocianate $\text{R}_1\text{-NCO}$.

10

Los compuestos de la invención en los cuales X es NR_4SO_2 pueden ser preparados de acuerdo al esquema general 7 sometiendo a una reacción un anillo A sustituido con amina con el sulfonil cloruro $\text{R}_1\text{-S}(\text{O}_2)\text{Cl}$ adecuado en presencia de una base no nucleofílica como TEA o diisopropiletilamina para obtener la sulfonamida deseada.

15

Esquema 7



20

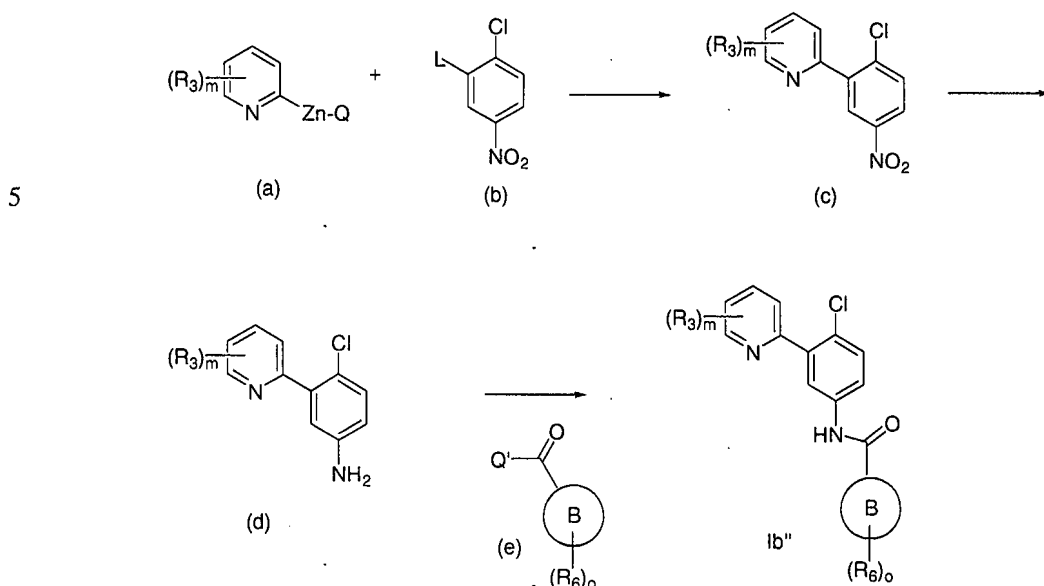
Los compuestos de la invención en los cuales X es NR_4SO se preparan de manera similar usando el sulfinil cloruro $\text{R}_1\text{-SO-Cl}$ adecuado en lugar del sulfonil cloruro $\text{R}_1\text{-S}(\text{O}_2)\text{Cl}$.

25

Los compuestos de la invención que poseen la estructura de la fórmula Ib' en la cual X es NHCO (es decir fórmula Ib'') pueden ser preparados de acuerdo al esquema general 8 en el cual R_3 , R_6 , m y o responden a la definición de la

presente y Q es Cl, Br o I; Q' es halógeno, OH, OR donde R es un grupo de activación; L es Br, I o OTf (por ejemplo O-SO₂-CF₃):

Esquema 8



El reactivo haluro de zinc piridina (a) se somete a una reacción con reactivo 2-cloro-5-nitro-benceno (b) en una reacción de acoplamiento de Negishi en presencia de un catalizador adecuado como el complejo paladio tetrakis(trifenilfosfina) (Pd(PPh₃)₄). En una realización específica, el catalizador paladio tetrakis(trifenilfosfina) es estabilizado con trifenilfosfina (PPh₃). En una realización específica Q es Br. En una realización específica L es I. En una realización específica, la reacción de acoplamiento es ejecutada a una temperatura que oscila aproximadamente entre 50°C y aproximadamente 60°C.

El reactivo nitrobenzeno (b) puede ser obtenido activando la correspondiente amina (es decir 2-cloro-5-nitroanilina) en una solución de ácido sulfúrico acuosa con nitrito de sodio y desplazando con un grupo L (por ejemplo con KI, KBr). En una realización específica, L es I. En una realización específica la reacción es conducida a menos de aproximadamente 15°C.

El producto intermedio resultante (c) es reducido, por ejemplo con Fe, Zn o SnCl₂ en presencia de ácido para producir el intermedio de amina (d). En una

realización específica, el intermedio (c) es reducido con Fe, por ejemplo, en presencia de AcOH en EtOH. En una realización específica, el intermedio (c) es reducido con Zn, por ejemplo en presencia de AcOH en EtOH. En una realización específica, el intermedio (c) es reducido con SnCl₂, por ejemplo en presencia de HCl en EtOH. En una realización específica la reacción de reducción es conducida a aproximadamente 60°C.

Finalmente, el intermedio (d) se somete a una reacción con un ácido activado (e) para producir el compuesto final Ib". En una realización específica, el ácido activado (e) es un haluro ácido (por ejemplo Q' es cloruro) o éster activado (por ejemplo Q' es O-EDC). En una realización específica la reacción final es conducida a aproximadamente 0°C.

Los compuestos de la invención inhiben la señalización de hedgehog y resultan de utilidad para el tratamiento de cánceres asociados con una señalización de hedgehog aberrante, por ejemplo cuando Patched no puede, o inadecuadamente, reprime Smoothed (Ptc fenotipo de pérdida de función) y/o cuando Smoothed se activa independientemente de la represión Patched (fenotipo de ganancia de función Smo). Los ejemplos de tales tipos de cánceres incluyen carcinoma de células basales, tumores neuroectodérmicos como meduloblastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de pulmón escamoso, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, condrosarcoma, carcinoma de mama, rabdomiosarcoma, cáncer oseofageal, cáncer de estómago, cáncer del tracto biliar, carcinoma renal, carcinoma tiroideo. Los compuestos de la invención pueden ser administrados antes, o concurrentemente, o luego de la administración de otros tratamientos contra el cáncer como terapia de radiación o quimioterapia. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluye, entre otros (i) antimetabolitos, como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-deoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea o metotrexato; (ii) agentes de fragmentación de ADN, como bleomicina, (iii) agentes de entrecruzamiento de ADN, como chlorambucil, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno; (iv) agentes intercalantes como

adriamicina (doxorubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina de la difteria; (vi) venenos de topoisomerasa I, como camptotecina o topotecan; (vii) venenos de topoisomerasa II, como etoposido (VP-16) o teniposido; (viii) agentes dirigidos a los microtúbulos, como colcemid, colquicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de quinasa como flavopiridol, staurosporin, STI571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxistaurosporina); (x) agentes experimentales varios como tioplatin, PS-341, fenilbutirato, ET-18- OCH₃, o inhibidores de farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles como quercetin, resveratrol, piceatannol, epigallocatequina galato, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados de los mismos; (xi) hormonas como glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, como tamoxifen, finasteride o antagonistas de LHRH. En una realización específica, los compuestos de la presente invención son coadministrados con un compuesto citostático seleccionado del grupo integrado por cisplatino, doxorubicina, taxol, taxotere y mitomicina C.

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

Con el fin de sensibilizar las células para la apoptosis, los compuestos de la presente invención también pueden ser utilizados en combinación con una terapia por radiación. La frase "terapia por radiación" hace referencia al uso de radiación electromagnética o particulada en el tratamiento de la neoplasia. La terapia por radiación se basa en el principio de que una alta dosis de radiación aplicada a un área específica dará como resultado la muerte de las células en reproducción en los tejidos tumoral y normal. El régimen de dosis de radiación en general se define en términos de la dosis absorbida de radiación (rad), tiempo y fraccionamiento, y debe ser cuidadosamente definido por el oncólogo. La cantidad de radiación que un paciente reciba dependerá de varias consideraciones incluyendo la localización del tumor con respecto a otros órganos del cuerpo, y el grado de expansión del tumor. Algunos ejemplos de agentes radioterapéuticos conocidos en el arte se encuentran en Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993). Avances recientes en la terapia de radiación incluyen la radiación de haces externos conformales tridimensionales, terapia de radiación de intensidad modulada (IMRT), radio-cirugía estereotáctica y branquiterapia (terapia de radiación intersticial), en el último caso se coloca la fuente de radiación directamente en el tumor como "semillas" implantadas. Estas modalidades de tratamiento más nuevas liberan mayores dosis de radiación al tumor, lo cual explica su mayor efectividad respecto la terapia por radiación de haces externos convencional.

La radiación por ionización con radionucleótidos emisores beta se considera la aplicación radioterapéutica de mayor utilidad dada la transferencia de energía lineal moderada (LET) de la partícula de ionización (electrón) y su alcance intermedio (típicamente varios milímetros en el tejido). Los rayos gamma liberan dosis a menores niveles sobre distancias mucho mayores. Las partículas alfa representan el otro extremo, entregan una dosis LET muy alta, pero poseen un alcance extremadamente limitado y deben, en consecuencia, estar en contacto íntimo con las células del tejido a tratar. Además, los emisores alfa en general son metales pesados, lo cual limita la química posible y genera peligros derivados de la fuga del radionucleótido del área a tratar. De acuerdo al tumor a ser tratado, todos los tipos de emisores caen dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla otros tipos de radiación no ionizante

como por ejemplo radiación ultravioleta (UV), luz visible de alta energía, radiación por microondas (terapia por hipertermia), radiación infrarroja (IR) y láseres. En una realización específica de la presente invención se aplica radiación UV.

Los compuestos de la invención inhiben la angiogenesis y en consecuencia
5 resultan de utilidad para el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por la angiogenesis como tumores, en particular tumores sólidos como tumores de colon, pulmón, pancreático, ovárico, de mama y glioma. Además, los compuestos de la invención resultan de utilidad para tratar la degeneración macular por ejemplo la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. Los
10 compuestos de la invención además resultan de utilidad para el tratamiento de enfermedades inflamatorias/inmunológicas como mal de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Sjogren, asma, rechazo a transplante de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, artritis psoriásica y esclerosis múltiple. Los compuestos de la invención además resultan de utilidad
15 como depilatorios.

La invención además incluye composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un portador, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como también métodos de uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. Típicamente, los
20 compuestos de la invención usados en los métodos de la invención son formulados mezclándolos a temperatura ambiente a un pH adecuado, y al grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación
25 depende fundamentalmente del uso particular y la concentración del compuesto, aunque puede oscilar aproximadamente entre 3 y aproximadamente 8. Una formulación específica es un buffer acetato a un pH de 5. Los compuestos a utilizar en la presente pueden estar en una formulación estéril. El compuesto puede ser almacenado como una composición sólida, a pesar que las
30 formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas son aceptables.

La composición de la invención será formulada, dosificada, y administrada en el marco de la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto

incluyen la enfermedad a tratar, el mamífero bajo tratamiento, la condición clínica del paciente, la causa de la enfermedad, el sitio de liberación del agente, el método de administración, el cronograma de administración, y demás factores conocidos por los médicos. La "cantidad efectiva" del compuesto a ser administrada dependerá de tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para reducir la señalización del camino de hedgehog o de lo contrario es la cantidad mínima necesaria para provocar una reducción en el tamaño, volumen o masa del un tumor que responde a la señalización de hedgehog, o una reducción en el aumento de tamaño, volumen o masa de tal tumor con respecto al aumento en ausencia de la administración del compuesto de la invención. Alternativamente "cantidad efectiva" del compuesto hace referencia a la cantidad necesaria para reducir el número de células malignas o la velocidad de aumento del número de células malignas. Alternativamente, "cantidad efectiva" es la cantidad del compuesto de la invención necesaria para aumentar la sobrevivencia de pacientes afectados con un tumor sensible al camino anti-hedgehog. Esta cantidad puede ser inferior a la cantidad tóxica para las células normales, o para el mamífero en general. Con relación a las indicaciones fuera de las malignidades, "cantidad efectiva" hace referencia a la cantidad de compuesto de la invención necesaria para reducir la severidad de la indicación específica o sus síntomas.

En general, cantidad farmacéuticamente efectiva inicial del compuesto de la invención administrado por vía parenteral por dosis oscilará aproximadamente entre 0.01 y aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo aproximadamente entre 0.1 y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, por ejemplo aproximadamente entre 0.3 y aproximadamente 15 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias orales, como tabletas y cápsulas, pueden contener aproximadamente entre 25 y aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

30

El compuesto de la invención puede ser administrado mediante cualquier vía adecuada, incluyendo oral, tópica, transdérmica, parenteral, subcutánea, rectal, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal, y, en caso de tratamiento local, en la

lesión. Las infusiones parenterales incluyen administración por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, o subcutánea. Un ejemplo de una forma de dosificación adecuada es una tableta que contiene aproximadamente 25mg, 50mg, 100mg, 250mg, o 500mg del compuesto de la invención que comprende

5 aproximadamente 90-30 mg lactosa anhidro, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5-30mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1-10 mg estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo son mezclados en primer término entre si y luego con una solución de PVP. La composición resultante puede ser secada, granulada, mezclada con el

10 estearato de magnesio y comprimida en una tableta usando equipo convencional. Una formulación en aerosol puede ser preparada disolviendo el compuesto, por ejemplo 5-400 mg, de la invención en una solución buffer adecuada, por ejemplo un buffer fosfato, agregando un tonificador, por ejemplo una sal con cloruro de sodio, si se desea. La solución por lo general es filtrada, por ejemplo usando un

15 filtro de 0.2 micrones, con el fin de remover las impurezas y contaminantes. Las formulaciones tópicas incluyen pomadas, cremas, lociones, polvos, soluciones, pesarios, sprays, aerosoles y cápsulas. Las pomadas y cremas pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o solventes adecuados, Tales bases pueden incluir agua y/o un

20 aceite como una parafina líquida o un aceite vegetal como aceite de araxis o aceite de ricino o un solvente como polietilen glicol. Los agentes espesantes que pueden utilizarse incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetoestearílico, polietilen glicoles, cera microcristalina y cera de abejas. Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y pueden

25 contener uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión o agentes espesantes. Los polvos para aplicación externa pueden ser obtenidos con la ayuda de cualquier base para polvo adecuada, por ejemplo talco, lactosa o almidón. Las gotas pueden ser formuladas con una base acuosa o no acuosa, conteniendo además uno o más

30 agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión.

EJEMPLOS

La invención será comprendida de una manera más completa con referencia a los siguientes ejemplos, Sin embargo, no debe considerarse que los mismos limitan el
 5 alcance de la invención. Las abreviaturas utilizadas en la presente son las siguientes:

- BuOH: butanol;
- DIPEA: diisopropiletilamina;
- 10 DMA: NN-dimetilacetamida;
- DMAP: 4- dimetilaminopiridina;
- DME: 1,2-dimetoxietano;
- DMF: dimetilformamida;
- EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida;
- 15 HATU: O-(7-Azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato;
- HPLC: cromatografía de líquidos de alta presión
- MPLC: cromatografía de líquidos de presión intermedia
- NBS: N-Bromosuccinimida;
- TEA: Trietilamina;
- 20 TASF: tris(dimetilamino)sulfonio difluorotrimetilsilicato;
- THF: tetrahidrofurano;
- EtOH: Etanol;
- MeOH: Metanol;
- L: microlitro
- 25 Todos los reactivos fueron obtenidos en el mercado salvo indicación en contrario. Las reacciones fueron conducidas usando elementos de vidrio templado bajo una atmósfera de nitrógeno. Los líquidos y soluciones sensibles al aire y la humedad fueron transferidos mediante una jeringa o cánula de acero inoxidable. Las soluciones orgánicas fueron concentradas bajo presión reducida (ca. 15 mm Hg)
- 30 por evaporación rotativa. Salvo indicación en contrario, todos los solventes usados fueron obtenidos en el mercado. La purificación cromatográfica de los productos fue realizada mediante el uso de un Isco CombiFlash Companion and media. Los tiempos de reacción se indican con fines ilustrativos solamente. El curso de las

reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía de líquidos-espectrometría de masa (LC-MS). La cromatografía en capa fina (TLC) fue ejecutada en placas de gel de sílice EM Science 60 F₂₅₄ (250 μm). La visualización del cromatograma revelado se realizó por extinción de fluorescencia.

5 Las LC-MS fueron adquiridas con un Shimadzu 10AD LC en una columna Phenomenex (50 x 4.6 mm, 5 μm) operando a 3 mL/minuto. Se usó un detector Shimadzu SPD-10A para monitorear 214 y 254 nm. Se ejecutó una espectrometría de masa cuádrupolo simple en un espectrómetro de masa Applied Biosystems. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) fueron

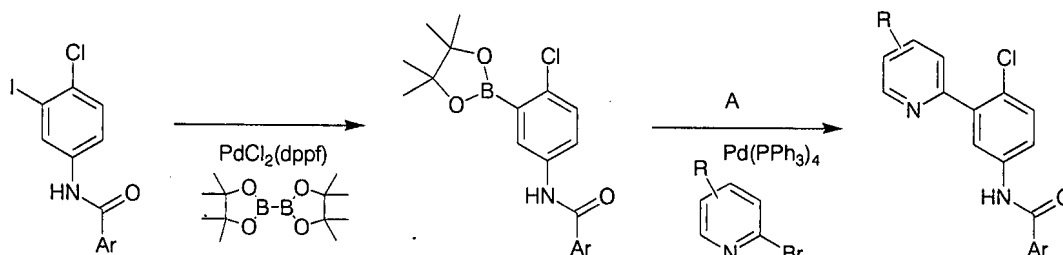
10 adquiridos en un espectrómetro Varian Inova operando a 400 MHz para ¹H y son referenciados internamente a tetrametilsilano (TMS) en partes por millón (ppm). Los datos de ¹H NMR son registrados de la siguiente forma: diferencia química (δ, ppm), multiplicidad (s, singlete; bs, singlete ancho; d, doblete; t, triplete; q, cuartero; quint, quinteto; sext, sexteto; hept, hepteto; m, multiplete; bm, multiplete

15 ancho), e integración. La estructura y pureza de todos los productos finales fueron evaluadas mediante al menos una de las siguientes técnicas: LC-MS, NMR, TLC.

Ejemplo 1 Procedimientos Generales

20 Los compuestos de los ejemplos 2-51 fueron preparados de acuerdo a los siguientes procedimientos generales.

A: Procedimiento de Acoplamiento de Suzuki

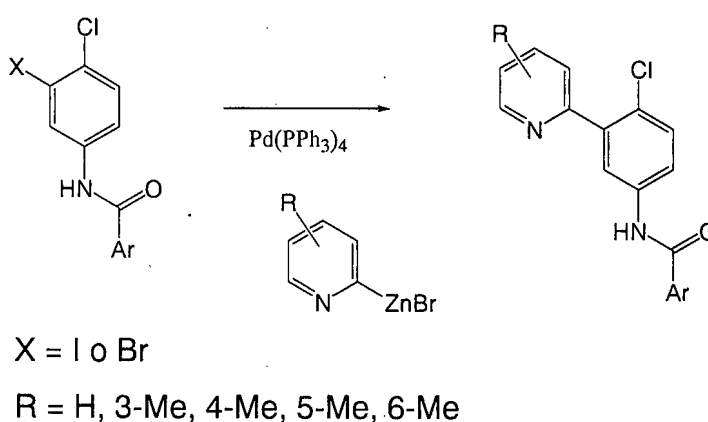


25

Se agregaron 2 M aq. carbonato de potasio (5.0 eq) y una mezcla 4:1 de tolueno:etanol (2.5 mL) a un recipiente para microondas cargado con el éster

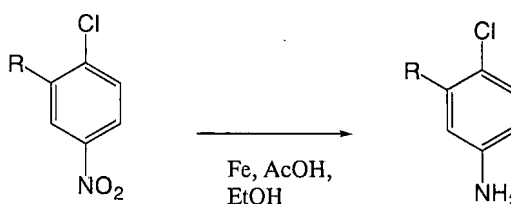
boronato adecuado (2.6 eq), aril haluro (0.35 mmol, 1.0 eq), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 eq). El recipiente fue sellado y calentado con agitación en el microondas a 160 °C por espacio de diez minutos. La solución fue vertida en 2 M aq. hidróxido de sodio (20 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL), secada (MgSO_4), y concentrada. La purificación del producto crudo por cromatografía en gel de sílice (las condiciones se indican a continuación) dio como resultado el producto deseado.

B: Procedimiento de acoplamiento de Negishi



Se agregó bromuro de arilo zinc (0.5 M en THF, 2.5 eq) a un recipiente para microondas templado cargado con el aril haluro adecuado (1.0 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04 eq). El recipiente fue sellado y calentado con agitación en el microondas a 140 °C por espacio de 10 minutos. La mezcla de reacción cruda fue concentrada y purificada por cromatografía en gel de sílice (las condiciones se indican a continuación) para lograr el producto deseado.

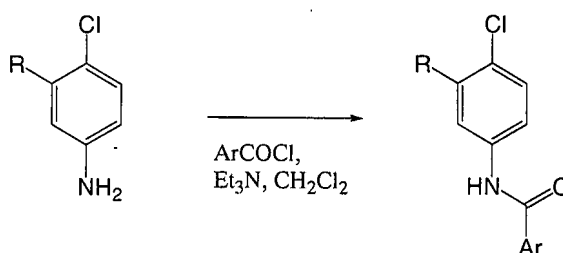
C: Reducción con Hierro del Grupo Aril Nitro



R = I o piridin-2-ilo

El nitro arilo adecuado (1 mmol, 1 eq) en AcOH/EtOH (1:1, 0.42 M) fue agregado lentamente a una solución de polvo de hierro (6.0 eq) en AcOH/EtOH (1:2, 2 M) a 60 °C. La solución fue agitada a 70 °C por espacio de 30-60 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a 23 °C, filtrada por celita, lavada con acetato de etilo, y concentrada. El residuo aceitoso fue disuelto en acetato de etilo (30 mL), lavado con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 15 mL) y agua (2 x 10 mL), secado (MgSO₄), y concentrado. El residuo aceitoso se utilizó sin purificación adicional.

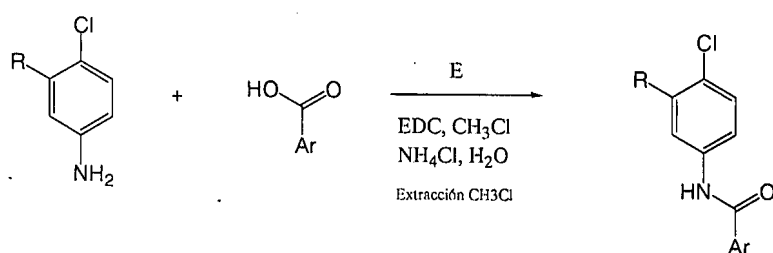
D: Formación de Enlace Amida



R = I o piridin-2-ilo

Se agregó cloruro ácido (1.05-1.1 eq) a una solución de anilina (1.0 eq) y TEA (1.1-1.5 eq) en cloruro de metileno a la temperatura indicada. La solución fue agitada durante 0.5-3 horas, vertida en NaHCO₃ saturado acuoso, extraída dos veces con cloruro de metileno, secada (MgSO₄), y concentrada. La purificación del producto crudo por cromatografía en gel de sílice (las condiciones se indican a continuación) dio como resultado el producto deseado.

E: EDC Formación de Enlace Amida

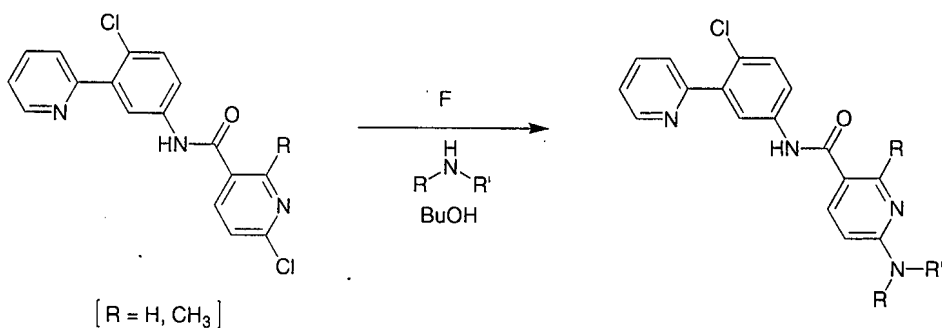


R = I o piridin-2-ilo

Se agregó ácido carboxílico (1.1 eq) a una solución de anilina (1.0 eq) y EDC (1.4
 5 eq) en cloruro de metileno (0.7 M en anilina). La solución fue agitada a 23 °C por
 espacio de 2 horas, vertida en una mezcla 1:1 NH₄Cl acuosa saturada y agua,
 extraída dos veces con cloruro de metileno, secada (MgSO₄), y concentrada. La
 purificación del producto crudo por cromatografía en gel de sílice (las condiciones
 se indican a continuación) dio como resultado el producto deseado.

10

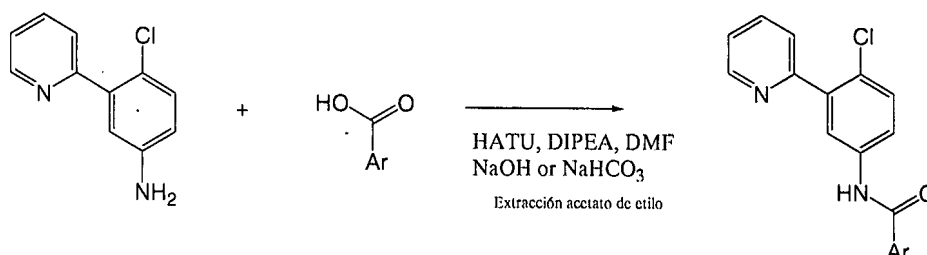
F: adición de aminas a 2-cloropiridina



15 NHRR' = etanolamina, analina, bencilamina, 2-metilpropilamina, N-
 metilpiperazina, morfolina, 2-morfolinoetilamina

Se calentó amina primaria o secundaria (5 eq) en BuOH o una mezcla de
 BuOH/etilen glicol a 170 a 220 °C por espacio de 20 minutos en un tubo sellado.
 20 Se removió BuOH bajo presión reducida. En los casos en que se usó etilen glicol,
 la reacción fue diluida con agua, y el producto fue extraído en acetato de etilo,
 secado (MgSO₄), y concentrado. El residuo crudo fue purificado por HPLC de fase
 inversa para lograr el producto deseado.

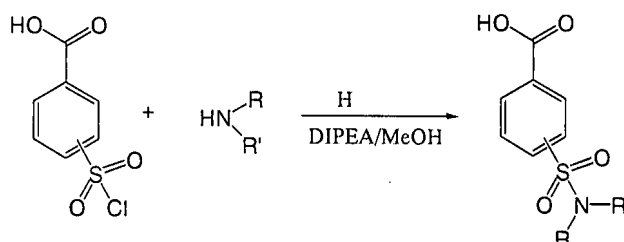
G: Acoplamiento del enlace amida con HATU



Se agregó anilina (1.0 eq) a una mezcla de ácido carboxílico (1.1 eq), HATU (1.1 eq) y DIPEA (2 eq) en DMF (0.1 - 0.2 M). Luego de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue diluida con 0.1 N hidróxido de sodio o NaHCO₃ saturada, extraída en acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), concentrada y la mezcla cruda fue purificada por HPLC de fase inversa.

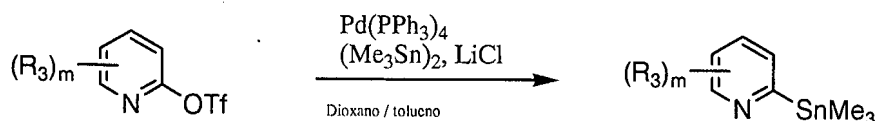
10

H: Preparación de ácidos benzoicos de sulfonamida



Se agregó ácido clorosulfonilbenzoico (1.0 eq) a una solución de amina (1.1 eq) en 10-20% DIPEA/metanol (1 M) a 4 °C. Luego de 1 h, la mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa.

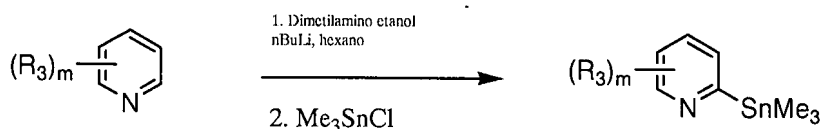
I: Estanilación de 2-piridil triflatos



Se agregó una solución de tetrakis-trifenilfosfinapaladio (0.04 eq.) en tolueno (1 mL) a una solución de ariltriflato degasificada (1 eq), bis-trialquilotina (1.05 eq), y cloruro de litio (3 eq) en dioxano. Fue calentada a reflujo por espacio de 2 horas,

enfriada a 23 °C, diluida con acetato de etilo, lavada con 10% $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$ y solución salina, secada (MgSO_4) y concentrada. El material crudo fue usado sin purificación adicional.

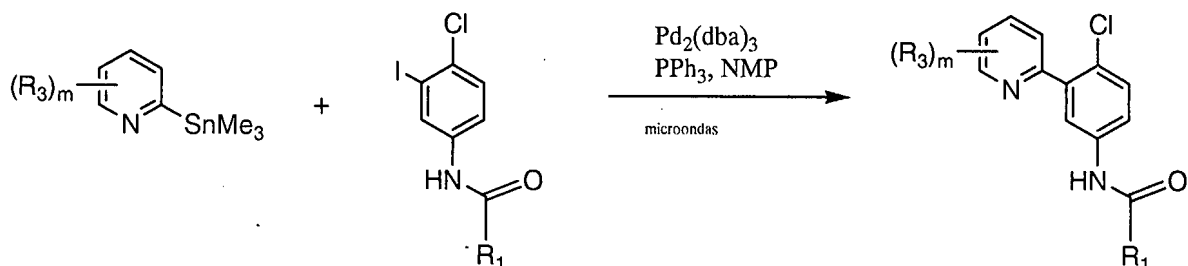
5 J: Estanilación de piridinas sustituidas



Se agregó n-butil litio (6 eq, 2.5 M en hexanos) por goteo a una solución de dimetilaminoetanol (3 eq) en hexano a 0 °C. La solución fue agitada a 0 °C por espacio de treinta minutos antes de agregar por goteo de la piridina sustituida (1 eq). La solución fue agitada a 0 °C durante una hora más, luego enfriada a -78 °C. Se agregó por goteo una solución de trialquilotin en hexano. La solución fue agitada a -78 °C por espacio de treinta minutos, calentada a 0 °C, extinguida con agua, extraída dos veces con éter, secada (MgSO_4), y concentrada.

15

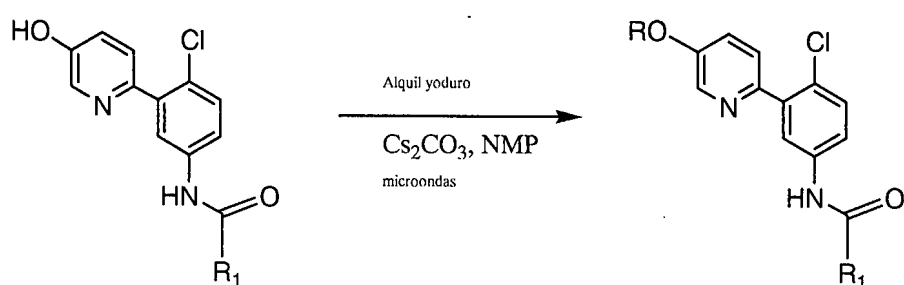
K: Acoplamiento de Stille



Se agregó catalizador paladio (0.02 eq) a una solución desgasificada de arilyoduro (1 eq), arilestanato (2 eq), y trifenilfosfina (0.16 eq) en NMP. Se calentó en microondas a 130 °C por espacio de 15 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 10% $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$ y solución salina, secada (MgSO_4), concentrada y purificada por cromatografía en gel de sílice.

25

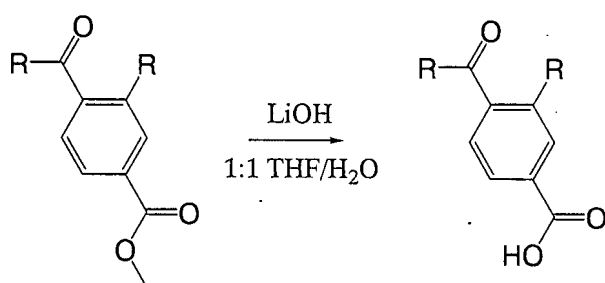
L: Síntesis de alquiléteres



Una solución de hidroxipiridina (1 eq), alquilyoduro (exceso), y carbonato de cesio en NMP fue calentada en el microondas a 100 °C por espacio de diez minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 10% NH₄OH_(aq) y solución salina, secada (MgSO₄), concentrada y purificada por cromatografía en gel de sílice.

M: Saponificación de metil éster

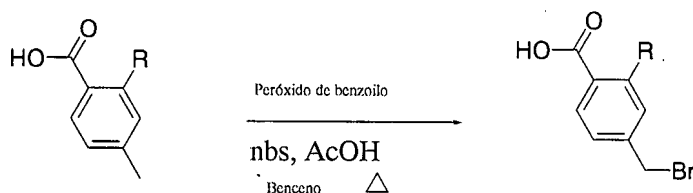
10



El metil éster (1eq) fue hidrolizado con LiOH (2eq) en una mezcla de 50/50 THF/agua. Finalizada la reacción el THF fue evaporado bajo presión reducida y la solución es acidificada con HCl a pH 2. El sólido resultante fue filtrado y secado para obtener el ácido puro.

15

N: Bromación en presencia de una funcionalidad de ácido libre



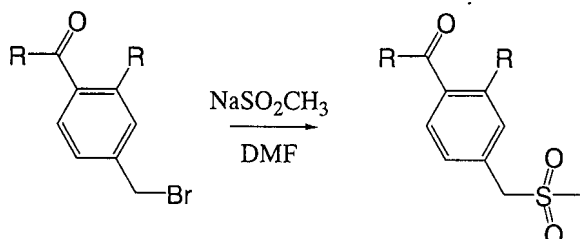
El ácido parametilbenzoico (1eq) fue combinado con Peróxido de Benzoilo (0.1eq) y N-Bromosuccinimida (0.9eq) en una solución de 5%AcOH en Benceno y

20

calentado en el microondas a 120°C por espacio de 5-15 minutos. El producto fue separado del material iniciador y el producto di-bromo via cromatografía instantánea ISCO con un sistema de solvente de acetato de etilo (con 1% AcOH) y hexanos.

5

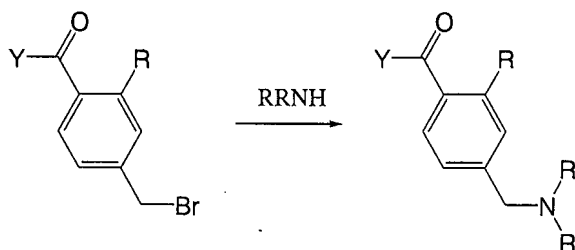
O: Desplazamiento de bromo por metanosulfonato de sodio



Al material iniciador bromo (1eq) se agregó metanosulfonato de sodio (2eq) en DMF y se calentó a 120°C en el microondas durante 5 minutos. Alternativamente, la reacción fue calentada a 60°C en un baño de aceite durante varias horas hasta completarla. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y extraída en acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada en vacío para obtener metilsulfona genérica.

15

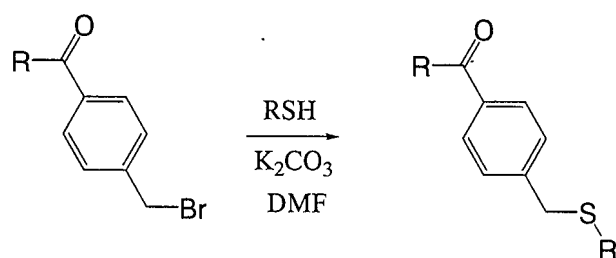
P: Desplazamiento de bromo con amina



Al material iniciador bromo (1eq) se agregó la amina adecuada (3eq) en DMSO o BuOH y se agitó a temperatura ambiente hasta completar. Para aminas o anilinas menos nucleofílicas, se forzó la conclusión de las reacciones usando condiciones de microondas que oscilan entre 150°-170°C por espacio de 15 minutos. Las reacciones crudas fueron concentradas hasta secarse y extraídas con acetato de etilo y bicarbonato saturado si se obtuvo un compuesto intermedio o purificadas por HPLC en caso de haberse obtenido un producto final.

25

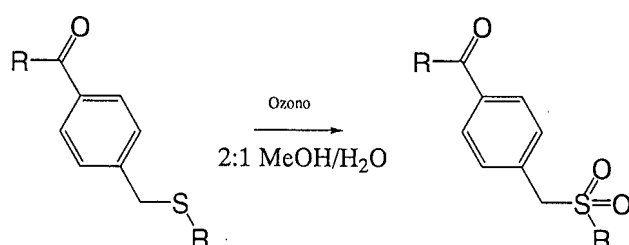
Q: Desplazamiento de halógeno por tiol



Se trató el parametilbromo benzoato (1eq) con carbonato de potasio (o cesio) (1.5eq) y el derivado de tiol adecuado (1,1eq) en DMF (o CH₃CN) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La DMF se evaporó en vacío y la reacción fue extraída con acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir el tiol o compuesto de tiol derivado.

10

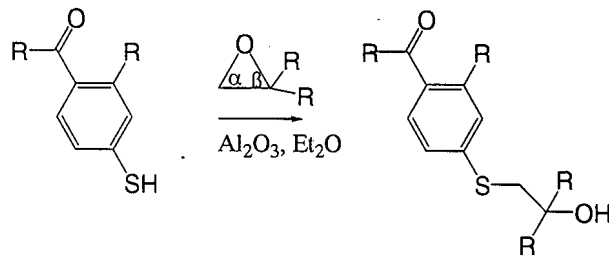
R: Oxidación con Ozono



El tiol derivado (1eq) fue disuelto en MeOH mientras se disolvió por separado Ozono (2eq) en la mitad de agua. Una vez disuelto todo del ozono, la solución fue agregada al tiol en solución de MeOH de una vez y agitada hasta completar. El MeOH se evaporó en vacío y el agua remanente fue extraída dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada para producir la sulfona.

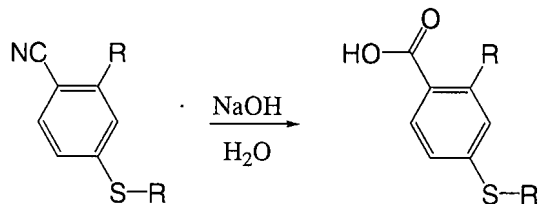
20

S: Tiólisis de epóxidos en superficies de alúmina



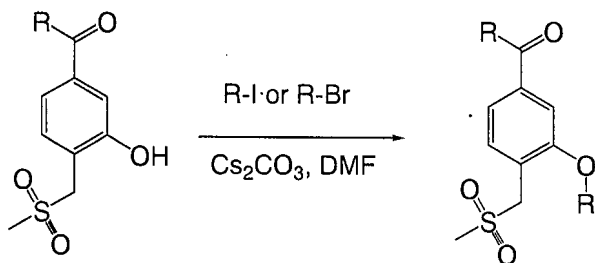
Una mezcla de epóxidos (1.0 eq), tiofenol (1.5 eq) y óxido de aluminio neutral (~70 eq) en dietil éter fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente monitoreando por TLC. La mezcla de reacción fue filtrada por Celita, lavada con acetato de etilo y concentrada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% acetato de etilo/hexano) para producir α -producto hidrosulfuro.

T: Conversión del grupo nitrilo en ácido carboxílico



Una solución de benzonitrilo (1.0 eq) e hidróxido de sodio (2.0 eq) en H_2O fue calentada a $120^\circ C$ por espacio de 2h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y acidificada con HCl a pH 2. El sólido resultante fue filtrado para obtener el producto ácido puro.

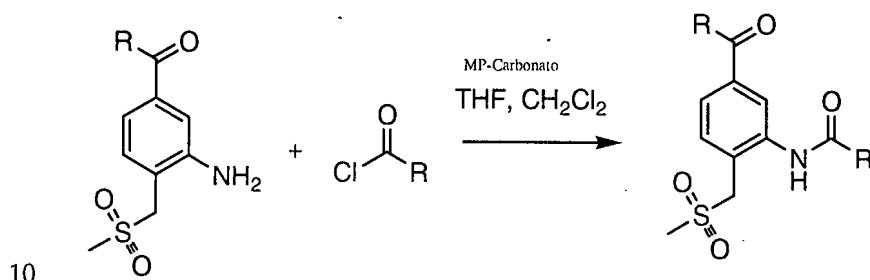
U. Alquilación de fenoles



El fenol fue disuelto en DMF (1.0 ml). Se agregaron carbonato de cesio (1.0 eq.) y un alquil bromuro o alquilo yoduro (1.0 to 2.0 eq.), y la reacción fue agitada a

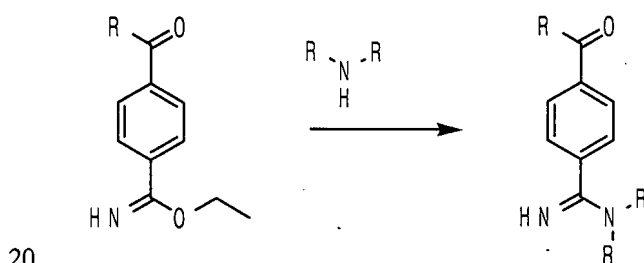
temperatura ambiente durante 18 horas o 50°C por espacio de 1 a 24 horas. La reacción fue extinguida en agua, y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secada con MgSO_4 , y evaporada a un aceite crudo que fue purificado en HPLC de fase inversa.

V. Formación de enlace amida con un cloruro ácido y una anilina



La anilina fue disuelta en THF (1.5 ml) y diclorometano (1.5 ml). Se agregaron MP-Carbonato (1.5 eq.) y un cloruro ácido (1.1 eq.), y la solución fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. La reacción fue diluida con metanol y diclorometano, y filtrada para remover el MP-Carbonato. Los licores madre fueron evaporados a un sólido y purificados por HPLC de fase inversa.

W. Formación de amidina a partir de un imidato

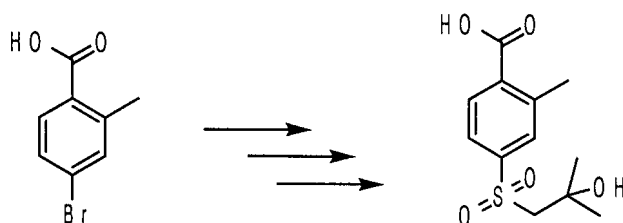


Una solución de imidato recién preparada en metanol fue tratada con una amina primaria o secundaria (1.5 eq.) a temperatura ambiente por espacio de 18 horas.

El metanol fue removido en un evaporador rotativo y el residuo purificado por HPLC de fase inversa.

X. Acido 4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzoico

5



Paso 1. Preparación de metil 4-bromo-2-metilbenzoato - Un frasco con cuello 3 de 1L con agitador mecánico, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna y un burbujeador de nitrógeno fue cargado con ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (50.35 g, 1eq., Hongda) y metanol (350 mL). y los contenidos del reactor fueron enfriados a 0 °C. Se agregó lentamente acetil cloruro (27.6g, 1eq.) a una velocidad que mantuvo una temperatura interna inferior a 30 °C. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por espacio de 16 horas, hasta que el material iniciador ya no fue detectado por LC. Finalizada la reacción, los contenidos del reactor fueron enfriados a temperatura ambiente y la mezcla de reacción fue concentrada en un aceite mediante un evaporador rotativo. El aceite fue diluido con diclorometano (100 mL) y lavado con solución de bicarbonato de sodio saturada (100 mL). La capa orgánica fue concentrada mediante un evaporador rotativo para obtener metil 4-bromo-2-metilbenzoato (51.22g, 95.5 %) como un aceite amarillo.

Paso 2. Acido 4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)-2-metilbenzoico - Un frasco de base redonda con cuello 3 de 12 L con agitador mecánico, condensador de reflujo, sonda de temperatura interna y un burbujeador de nitrógeno fue cargado con metil 4-bromo-2-metilbenzoato (500 g), tolueno (4,000 mL), 2-etilhexil 3-mercaptopropanoato (715 g), y diisopropiletilamina (564 g). Los contenidos del reactor fueron desgasificados repitiendo un ciclo de vacío/nitrógeno 3 veces. El reactor luego fue cargado con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (59.97 g), y Xantphos (63.15 g) y

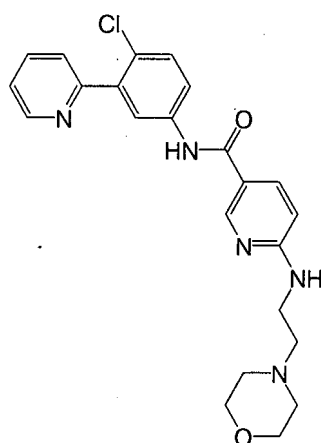
desgasificado repitiendo un ciclo de vacío/nitrógeno 1 vez. Los contenidos del reactor luego fueron calentados a 95-100 °C por espacio de 16 horas, hasta que el material iniciador ya no fue detectado por LC. Una vez concluida la reacción, los contenidos del reactor fueron enfriados a 45 °C. El reactor luego fue cargado con Florisil (1000 g) y los contenidos del reactor fueron agitados a 50 °C por espacio de 2 horas, hasta que el material intermedio ya no fue detectado por LC. Finalizada la reacción, los contenidos del reactor fueron enfriados a temperatura ambiente y filtrados sobre un pad de celita. La torta filtrante fue lavada con acetato de etilo (4000 mL) y el filtrado fue concentrado en un aceite mediante un evaporador rotativo. El aceite luego fue transferido nuevamente al reactor con metanol (9000 mL) y el reactor fue cargado con metóxido de sodio (327 g). (adición exotérmica, $\Delta T \sim 10$ °C). Los contenidos del reactor luego fueron calentados a 50 °C por espacio de 1 hora, hasta que el material intermedio ya no fue detectado por LC. El reactor luego fue cargado con 2,2-dimetiloxirano (236 g), (adición exotérmica, $\Delta T \sim 10$ °C) y se prosiguió calentando a 50 °C por espacio de 1 hora, hasta que el material intermedio ya no fue detectado por LC. El reactor luego fue cargado con agua (500 mL) e hidróxido de litio monohidrato (91 g) y luego calentado a 60 °C por espacio de 12 horas, hasta que el material intermedio ya no fue detectado por LC. Finalizada la reacción, los contenidos del reactor fueron enfriados a temperatura ambiente y concentrados en un aceite mediante un evaporador rotativo a lo que siguió una dilución con agua (18 L), extracción con diclorometano (2 x 4 L), lavado de la fracción acuosa con heptano (2 x 4 L), acidificación de la fracción acuosa con HCl concentrado (manteniendo una temperatura inferior a 35 °C, y extracción con diclorometano (2 x 16 L). Cada fracción orgánica fue lavada con agua (1 x 8L) y concentrada hasta secarla para obtener ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)-2-metilbenzoico (472 g, 90 % producido) como un sólido amarillo.

Paso 3. Síntesis de ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzoico – Un reactor de 2000 mL con agitador mecánico, sonda de temperatura interna y un burbujeador de nitrógeno fue cargado con ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)-2-

metilbenzoico (52 g), metanol (370 mL), agua (370 mL) y Oxone (146 g). (exoterma leve observada, $\Delta T \sim 15^\circ \text{C}$) y agitado a temperatura ambiente por espacio de 18 horas, hasta que el material iniciador ya no fue detectado por LC. El metanol fue removido mediante un evaporador rotativo y los contenidos del reactor fueron disueltos en 5% solución de bicarbonato de sodio (3L) y se agregó acetato de etilo (2L) a lo que siguió una acidificación con HCl concentrado a pH 1. Los orgánicos fueron concentrados hasta secarse mediante un evaporador rotativo para obtener ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzoico (52 g, 88 % producido, 96.47 area % por LC) como un sólido blanco.

10

Ejemplo 2 6-(2-morfolinoetilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida



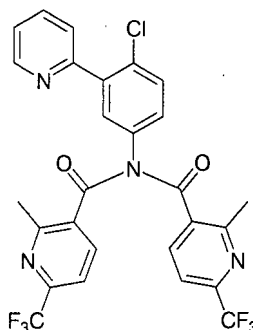
15

El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 2-morfolinoetilamina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(2-morfolinoetilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 438.3 (M)⁺.

20

Ejemplo 3 *N,N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-bis[6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3]-carboxamida

25



El procedimiento B fue ejecutado con 2-piridilzinc bromuro (4 mL, 2.0 mmol, 0.5 M en THF) y 3-bromo-4-cloro-nitrobenceno (236 mg, 1.0 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) para producir 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina como un sólido amarillo claro.

5

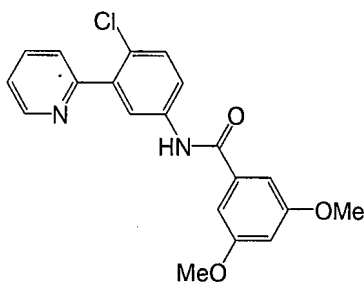
El procedimiento C fue ejecutado con 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina (122 mg, 0.52 mmol) para producir 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como un sólido amarillo claro, que fue usado sin purificación adicional.

10

El procedimiento D fue ejecutado usando 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0.2 mmol). El residuo crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (15-60% acetato de etilo/hexanos) para producir *N,N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-bis[6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3]-carboxamida como un residuo aceitoso: TLC R_f = 0.42 (35% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M) $^+$.

15

Ejemplo 4 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-3-il)fenil)-3,5-dimetoxibenzamida

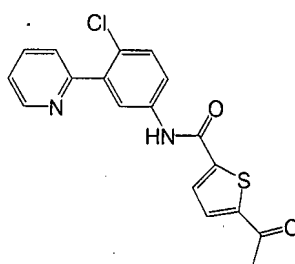


20

Se utilizó 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0.2 mmol) en el procedimiento D con 3,5-dimetoxibenzoil cloruro (43 mg, 0.216 mmol) a 23 °C por espacio de 2 horas. El residuo crudo fue purificado por cristalización (CH_2Cl_2 /hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-3-il)fenil)-3,5-dimetoxibenzamida como un sólido blancuzco: TLC R_f = 0.30 (15% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M) $^+$.

25

Ejemplo 5 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida

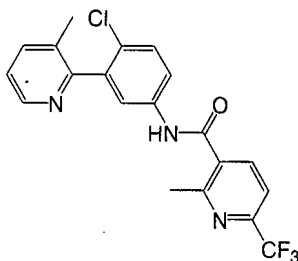


5 Se usó 4-Cloro-3-yodoanilina (2.5 g, 9.88 mmol) en el procedimiento E con ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico (1.85 g, 10.8 mmol) a 23 °C por espacio de 2 horas. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (20-100% acetato de etilo/hexanos) para producir 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofeno-2-carboxamida como un sólido amarillo.

10

Se usó 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofeno-2-carboxamida (202 mg, 0.5 mmol) en el procedimiento B con 2-piridilzincbromuro (2.5 mL, 1.25 mmol, 0.5 M en THF). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-100% acetato de etilo/hexanos) para producir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida como un sólido amarillo: TLC R_f = 0.19 (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.96 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS (Q1) 357.0 (M) $^+$.

20 Ejemplo 6 *N*-(4-Cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida

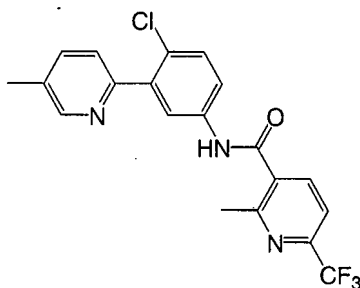


Se usó *N*-(4-Cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (142 mg, 0.32 mmol) en el procedimiento B con 6-metil-2-piridilzinc bromuro (1.75 mL,

25

of a 0.5 M en THF). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-100% Etil acetato/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.23 (30% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.81 (bs, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M) $^+$.

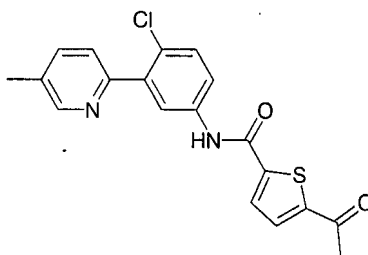
Ejemplo 7 *N*-(4-Cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida



10

Se usó *N*-(4-Cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (150 mg, 0.34 mmol) en el procedimiento B con 4-metil-2-piridilzinc bromuro (1.7 mL de 0.5 M en THF). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-75% Etil acetato/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.23 (35% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.62 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (Q1) 406.3 (M) $^+$.

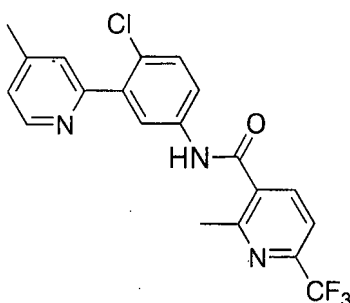
20 Ejemplo 8 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida



Se usó 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)tiofeno-2-carboxamida (203 mg, 0.5 mmol), en el procedimiento B con 4-metil-2-piridilzinc bromuro (2.5 mL, 1.25 mmol, 0.5 M en THF). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (30-100% acetato de

etilo/hexanos) para producir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida como un sólido amarillo: TLC $R_f = 0.25$ (50% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.52 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (Q1) 371 (M) $^+$.

Ejemplo 9 *N*-(4-Cloro-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida



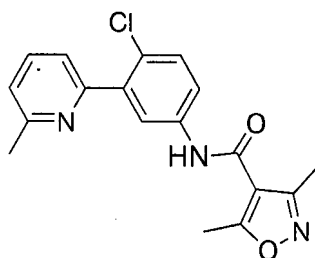
10

El procedimiento B fue ejecutado con *N*-(4-Cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (440 mg, 1.0 mmol) y 4-metil-2-piridilzinc bromuro (5 mL de una solución 0.5 M en THF). El residuo crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (5-100% Etil acetato/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido blanco: TLC $R_f = 0.43$ (35% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M) $^+$.

15

20

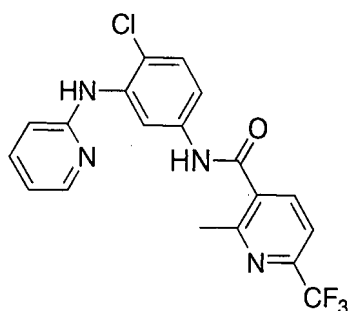
Ejemplo 10 *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida



Se usó 4-Cloro-3-yodoanilina (1.01 g, 4 mmol) en el procedimiento E con ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxílico (0.565 g, 4 mmol), EDC (1.32 g, 6.8 mmol), TEA (0.5 mL), DMAP (50 mg, 0.4 mmol) a 23 °C durante la noche. La reacción cruda fue purificada por cromatografía en gel de sílice (0-15% acetato de etilo/CH₂Cl₂) para producir 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)isoxazol-4-carboxamida como un sólido blanco.

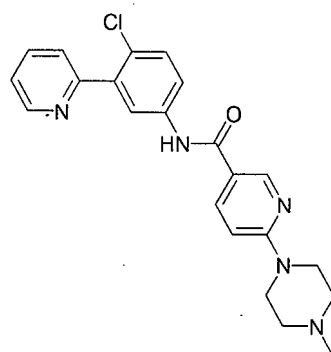
El procedimiento B fue ejecutado con 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-yodofenil)isoxazol-4-carboxamida (190 mg, 0.5 mmol) y 3-metil-2-piridilzinc bromuro (2.5 mL de una solución 0.5 M en THF). La reacción cruda fue purificada por cromatografía en gel de sílice (5-100% Etil acetato/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-carboxamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.43 (50% acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 (M)⁺.

Ejemplo 11 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida



Se calentaron *N*-(4-Cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metil piridina-3-carboxamida (220 mg, 0.5 mmol), 2-aminopiridina (40 mg, 0.42 mmol), t-butoxido de potasio (66 mg, 0.59 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0.21 mmol), dppf (24 mg, 0.042 mmol) en tolueno (2.1 mL) a 100 °C por espacio de 1.5 días. La solución fue enfriada a 23 °C, diluida con éter, filtrada por celita, lavada con acetato de etilo, y concentrada. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido blanco: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

Ejemplo 12 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-carboxamida

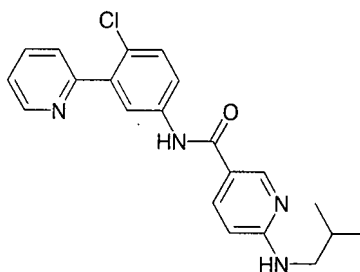


5

El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y *N*-metilpiperazina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 408.4 (M)⁺.

10

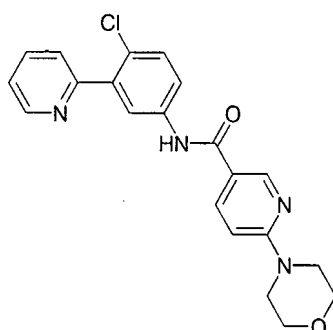
Ejemplo 13 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)piridina-3-carboxamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 2-metilpropilamina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 381.1 (M)⁺.

20

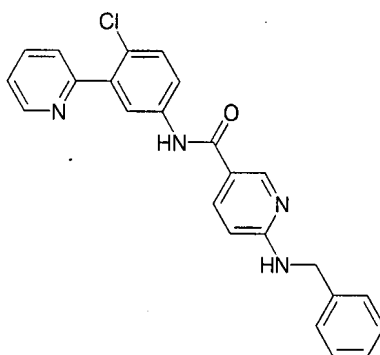
Ejemplo 14 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-morfolinopiridina-3-carboxamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y morfolina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue
5 purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-morfolinopiridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 401.3 (M)⁺.

Ejemplo 15 6-(bencilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida

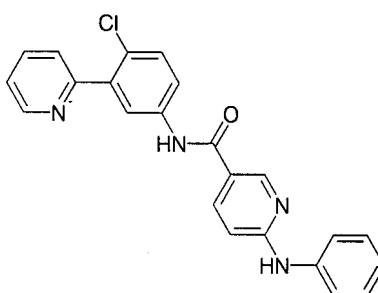
10



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y bencilamina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue
15 purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(bencilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 415.1 (M)⁺.

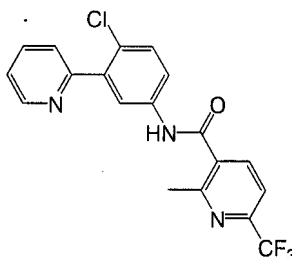
20

Ejemplo 16 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(fenilamino)piridina-3-carboxamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y analina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue
 5 purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(fenilamino)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

Ejemplo 17 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida



10

El procedimiento C fue ejecutado con 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno (283 mg, 1 mmol) para producir 4-cloro-3-yodoanilina que fue usado sin purificación adicional.

El procedimiento D fue ejecutado con 4-cloro-3-yodoanilina (225 mg, 0.889 mmol) y 6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carbonilo cloruro (237 mg, 0.93 mmol, 1.05 eq)
 15 a 0 °C por espacio de 30 minutos. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (2-50% acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido blanco.

20

El procedimiento B fue ejecutado usando *N*-(4-Cloro-3-yodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (88 mg, 0.2 mmol) con 2-piridilzinc bromuro (1 mL, 0.5 mmol, 0.5 M en THF). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-80% acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-

(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como un sólido amarillo: TLC R_f = 0.28 (35% acetato de etilo/hexanos); TLC R_f = 0.28 (35% acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M) $^+$.

5

El siguiente es un procedimiento sintético alternativo. Se agregaron 75g (435 mmol) de 2-cloro-5-nitroanilina a una solución de agua (600 mL) y ácido sulfúrico concentrado (60 mL) en un frasco 3 de 3L equipado para agitación mecánica. La solución fue enfriada a 0 °C y una solución de nitrito de sodio (34.2 g, 496 mmol) en agua (130 mL) fue agregada lentamente. La mezcla fue agitada durante ½ hora y luego una solución de yoduro de potasio (130 g, 783 mmol) en agua (520 mL) fue agregada por goteo durante ½ hora manteniendo la temperatura por espacio de 15°C. La solución fue agitada durante 2 horas, luego extraída con EtOAc (3 x 500 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x 500 mL), secados (Na_2SO_4), y concentrados. El yoduro crudo fue disuelto en iPrOH caliente (500 mL) y se agregaron hexanos (200 mL). La reacción se dejó enfriar con agitación y el producto fue colectado por filtración por succión luego de agitar a 0°C por espacio de 2 horas obteniéndose 90g (318 mmol, 73%) de 2-cloro-5-nitro-yodobenceno como un sólido cristalino bronce claro.

20

El 2-cloro-5-nitro-yodobenceno (5g, 17.6 mmol) fue disuelto en 5 mL DMA en un frasco templado y se agregó una solución 0.5M de 2-piridilzincbromuro (53 mL, 26.5 mmol, 0.5 M en THF). La solución fue desgasificada con N_2 por espacio de ½ hora, se agregaron PPh_3 (0.185g, 0.7 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.825g, 0.7 mmol), se enjuagó con varios mLs de THF y la solución fue desgasificada durante 10 minutos más antes de calentar a 60°C bajo N_2 . La reacción fue completada por TLC en ~8h, enfriada a TR, y vertida en una mezcla 1:1 de EtOAc/2.5N NaOH (500 mL). Esta solución fue agitada durante 10 minutos, pasada por un filtro de paso grueso que contiene celita para remover el sólido, y luego extraída. Los orgánicos fueron lavados con solución salina y concentrados en un sólido marrón. Las capas acuosas combinadas fueron retro-extraídas con Et_2O (1 x 200 mL). Esto se usó para suspender el producto crudo, que fue extraído con 1N HCl (1 x

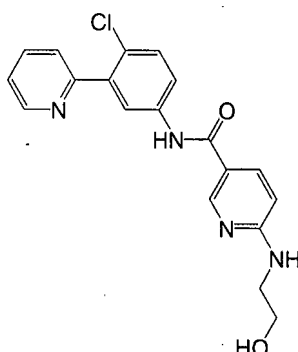
30

200 mL, 3 x 100 mL). Los extractos acuosos combinados fueron enfriados a 0°C, diluidos con EtOAc (250 mL), y basificados con 10N NaOH (100 mL). Esta solución fue separada, la capa acuosa extraída con EtOAc, y los orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y carbón con agitación. Esta solución
5 was filtrada por celita y concentrada para producir 4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenzono puro (2.47g, 10.5 mmol, 60% producido) que fue empleado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Se suspendió 4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenzono (1.47g, 6.26 mmol) en EtOH (35
10 mL), y se agregaron SnCl₂ (3.87g; 20.4 mmol) y HCl concentrado (5 mL), se enjuagó con 5 ml más de EtOH. La solución fue colocada en un baño de aceite a 40°C y calentada a 60°C. La solución fue agitada a 60°C por espacio de 1 ½ hora , enfriada a TR y diluida con 1 N HCl (100 mL). Esta solución fue vertida en una solución de Et₂O/1 N HCl (100 mL:150 mL) y extraída. La capa acuosa fue diluida
15 con EtOAc (250 mL), enfriada a 0°C, y basificada con 10 N NaOH (50 mL). Esta solución fue extraída (EtOAc, 2x), y los orgánicos combinados fueron lavados con solución salina y secados sobre Na₂SO₄ y carbón. La filtración por succión produjo una solución incolora clara que fue concentrada para producir 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina (1.21g, 5.93 mmol, 94% producido) como un sólido cristalino color
20 crema que fue empleado en la siguiente reacción sin purificación adicional.

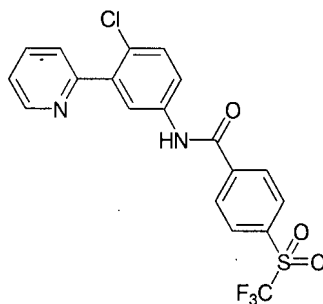
Se agregó 6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carbonilo cloruro (1.68g, 7.51 mmol) en 3 mL THF por goteo a una solución de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina (1.21g, 5.93 mmol) en THF (15 mL) a 0°C. La solución fue agitada durante 10 minutos.,
25 vertida en EtOAc y lavada con NaHCO₃ acuoso saturado(2x), y solución salina. Los orgánicos fueron secados (Na₂SO₄) y concentrados. El producto crudo fue suspendido en iPrOAc/Et₂O (10 mL, 1:1), agitado a 0°C por espacio de ½ hr, y colectado por filtración por succión para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (2.04g, 5.21 mmol, 88% producido)
30 como un sólido blanco: TLC R_f = 0.28 (35% EtOAc/Hex); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺.

Ejemplo 18 6-(2-hidroxietilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y etanolamina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(2-hidroxietilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida como un sólido blanco. MS (Q1) 369.0 (M)⁺.

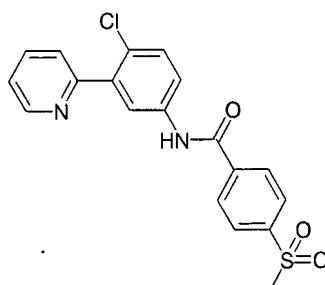
10 Ejemplo 19 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonil) benzamida



Se disolvió ácido 4-(trifluorometiltio) benzoico (200 mg, 0.9 mmol) en agua (2 mL) y ácido acético (4 mL) y se trató con permanganato de potasio (711 mg, 4.5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 16 h, fue diluida con acetato de etilo y lavada con agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada para producir ácido 4-(trifluorometilsulfona) benzoico.

El procedimiento general G fue ejecutado usando ácido 4-(trifluorometilsulfona) benzoico y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina. La mezcla de reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 440.95 (M)⁺.

Ejemplo 20 (a) *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil) benzamida

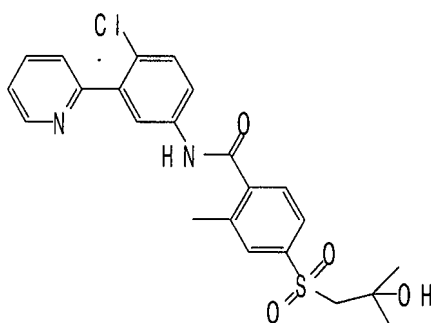


El procedimiento general G fue ejecutado usando ácido 4-(etiltio) benzoico y 4-
 5 cloro-3-(piridin-2-il)anilina para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio) benzamida.

Una solución de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio) benzamida (40 mg, 0.11
 mmol) en MeOH (3 mL), enfriada a 0° C fue tratada con ozono (133 mg, 0.22
 10 mmol), y se removió el baño de hielo. Luego de 1h de agitación, la mezcla de
 reacción fue concentrada, y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución
 orgánica fue lavada con agua, secada (MgSO₄) y concentrada. La mezcla de
 reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-
 (piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

15

(b) *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-
 metilbenzamida



20

2-Cloro-5-nitroyodobenceno: El reactor usado fue purgado con nitrógeno y
 mantenido bajo nitrógeno durante toda la síntesis. El reactor fue cargado con
 agua purificada USP (400.0 L), agitado y cargado con 2-cloro-5-nitroanilina (50.0

kg) y luego los contenidos fueron enfriados a 0 - 5 °C. El agitador reactor fue cargado con ácido sulfúrico concentrado (40.0 L), manteniendo la temperatura a ≤ 10 °C (tiempo de adición ~3-4 hr) y los contenidos fueron agitados a 0 - 5 °C por espacio de por lo menos 15 minutos. En un recipiente separado se preparó una
5 solución de nitrito de sodio (25.0 kg) y agua purificada USP (100.0L). La solución de nitrito de sodio fue lentamente cargada al reactor bajo agitación manteniendo la temperatura a ≤ 5 °C (exotérmica y evolución de gas provocada, tiempo de adición ~2 horas) y luego los contenidos fueron agitados a ≤ 5 °C por espacio de por lo menos 1 hora. En un recipiente separado se preparó una solución de
10 yoduro de potasio (60.0 kg) y agua purificada USP (240.0 L) y fue cargada lentamente al reactor bajo agitación manteniendo la temperatura a ≤ 5 °C (exotérmica, evolución de gas provocada y generación de espuma, tiempo de adición ~7 hr). El enfriamiento fue gradualmente desactivado dejando que la reacción alcanzase la temperatura ambiente (~20 °C) y luego los contenidos
15 fueron agitados durante por lo menos 18 horas a 15 - 25 °C, y luego sometidos a un muestreo por análisis HPLC (muestra disuelta en acetonitrilo), cuando permanecieron $\leq 5\%$ de 2-cloro-5-nitroanilina se continuó a la siguiente etapa, sin embargo cuando el nivel de material iniciador fue de $\geq 5\%$ se tomaron muestras a cada hora hasta finalizar la reacción. En un recipiente separado se preparó una
20 solución de tiosulfato de sodio (30.0 kg) y agua purificada USP (600.0 L) y se cargó lentamente ~1/2 de la solución de tiosulfato de sodio al reactor bajo agitación, manteniendo la temperatura a 20 - 30 °C y a continuación de lo cual se agitó el contenido del reactor a 20 - 30 °C por espacio de por lo menos 20 minutos. Se cargó ciclohexano (300.0 L) al reactor y los contenidos fueron
25 calentados a 55 - 60 °C y se agitó durante por lo menos 20 minutos a 55 - 60 °C. Se interrumpió la agitación para permitir que las capas reposaran durante por lo menos 10 minutos y luego fueron separadas (dejando de lado la capa orgánica) y incorporándose la capa acuosa nuevamente al reactor. Se cargó ciclohexano (200.0 L) al reactor y se agitó a 55 - 60 °C por espacio de por lo menos 20 minutos
30 y luego la agitación fue interrumpida para permitir que las capas reposaran durante por lo menos 10 minutos y a continuación de lo cual se separaron las capas (se retiene la capa acuosa para verificar el rendimiento) y se combinaron las capas orgánicas de las etapas previas en el reactor. El resto de la solución,

~1/2, de tiosulfato de sodio fue cargado al reactor bajo agitación, manteniendo la temperatura a 55 - 60 °C y agitada durante por lo menos 20 minutos a 55 - 60 °C. Se interrumpió la agitación para permitir que las capas reposaran durante por lo menos 10 minutos y la capa acuosa fue drenada del reactor. Luego se cargó
5 agua purificada USP (300.0 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 20 minutos a 55 - 60 °C y luego la agitación fue interrumpida para permitir que las capas reposaran durante por lo menos 10 minutos y la capa acuosa fue descartada. Los contenidos del reactor fueron calentados a ~45 °C y eliminado el ~65% del solvente por destilación al vacío. Los contenidos del reactor luego
10 fueron enfriados a 0 - 5 °C y se agitó durante por lo menos 5 horas y luego los sólidos fueron filtrados y el producto lavado con ciclohexano frío (100.0 L). El producto fue colectado y secado en un secador de aire caliente 45 +/- 5 °C hasta que el LOD fue $\leq$ 1.0%. El proceso dio como resultado 50.0 kg (61 % producido) de 2-cloro-5-nitroyodobenceno como un sólido amarillo.

15

2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno crudo: El reactor fue purgado con nitrógeno y mantenido bajo nitrógeno durante toda la síntesis. Se cargó tolueno (375.0 L) al reactor y se inició la agitación, y se cargó cloruro de zinc (19.56 kg) al reactor.
20 Usando destilación atmosférica los contenidos del reactor fueron separados a ~50% del volumen original y luego enfriados a $\leq$ 30 °C. Se cargó lentamente THF (100.0 L) al reactor (la adición fue exotérmica).

Preparación de reactivo de Grignard en reactor 2: El reactor fue purgado con nitrógeno y mantenido bajo nitrógeno durante toda la síntesis. Se inició la
25 agitación y se cargó THF (50.0 L) al reactor.

Isopropil magnesio cloruro (89.0 kg, ajustado luego de la titulación) fue colocado en un tambor para mezclarlo, y luego se agregó lentamente, manteniendo la temperatura a $\leq$ 30 (exotérmica, tiempo de adición 30-40 min).

30 Se agregó lentamente 2-bromopiridina (22.3 kg) al reactor manteniendo la temperatura a $\leq$ 30 °C (exotérmica, tiempo de adición 50-60 min). Los contenidos del reactor luego fueron calentados a 50 +/- 5 °C y mantenidos durante por lo menos 1 hora. La solución de Grignard (del reactor 2) fue lentamente cargada al

reactor (de la etapa previa) manteniendo la temperatura a ≤ 55 °C (la adición exotérmica generó espuma, tiempo de adición ~20 min). El reactor luego fue agitado a 50 ± 5 °C por lo menos 1 hora manteniendo la temperatura. Se cargó diclorobis(trifenil)fosfina paladio (2.0 kg) al reactor y se agitó durante ~15 minutos.

5 Se cargó trifenilfosfina (2.75 kg) al reactor y se agitó durante ~15 minutos. Se cargó lentamente 2-cloro-5-nitroyodobenceno (25.0 kg) al reactor bajo agitación (15 minutos tiempo de adición). Los contenidos del reactor fueron calentados a 60 ± 5 °C y se agitó durante por lo menos 14 horas a 60 ± 5 °C, luego sometidos a un muestreo por análisis HPLC. Cuando la cantidad de material

10 iniciador fue $\geq 4\%$ se continuó calentando y se sometió a un muestreo nuevamente cada hora hasta que el nivel de material iniciador cayó por debajo del 4%. La mezcla de reacción fue enfriada a ~55 °C y luego los contenidos del reactor fueron calentados a reflujo bajo vacío y 75-90 L del solvente fueron removidos. Se cargó tolueno (120.0 L) al reactor con agitación. En un tanque

15 separado, el cloruro de amonio (25.0 kg) fue disuelto en agua purificada USP (250.0 L) y la solución fue lentamente cargada en un reactor y se agitó durante por lo menos 30 minutos. La mezcla was filtrada mediante un filtro Nutsche (preparado con Celita (6.25 kg) y agua purificada USP (12.5 L)) y la torta filtrante fue lavada con tolueno (75.0 L) y el filtrado fue agregado y lavado en un reactor

20 limpio. Las capas se dejaron reposar durante por lo menos 10 minutos y luego separadas (producto contenido en capa orgánica), devolviéndose la capa acuosa al reactor. Se cargó tolueno (75.0 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 15 minutos y luego las capas se dejaron reposar durante por lo menos 10 minutos antes de la separación (producto contenido en capa orgánica). Las capas

25 orgánicas de las etapas previas fueron cargadas a un reactor limpio. Se cargó agua purificada USP (125.0 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 15 minutos y luego las capas se dejaron reposar durante por lo menos 10 minutos antes de drenar la capa acuosa, reteniéndose para el chequeo de rendimiento.

30 En un tanque separado, se preparó una solución de ácido clorhídrico 3N mezclando ácido clorhídrico concentrado (127.5 L) y agua purificada USP (272.5 L). Se cargaron aproximadamente 1/3 del ácido clorhídrico 3N (133.3 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 30 minutos. Las capas se dejaron reposar

durante por lo menos 15 minutos y luego la capa acuosa fue drenada y transferida a un recipiente separado (el producto estaba en la capa acuosa). Se cargó aproximadamente 1/3 del ácido clorhídrico 3N (133.3 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 30 minutos. Las capas se dejaron reposar durante por lo menos 15 minutos y luego la capa acuosa fue drenada y transferida a un
5 recipiente separado (el producto estaba en la capa acuosa). Se cargó aproximadamente 1/3 del ácido clorhídrico 3N (133.3 L) al reactor y se agitó durante por lo menos 30 minutos. Las capas se dejaron reposar durante por lo menos 15 minutos y luego la capa acuosa fue drenada y transferida a un
10 recipiente separado (el producto estaba en la capa acuosa). Las capas acuosas de las etapas previas fueron transferidas a un reactor limpio al cual se cargó carbono activado (1.0 kg) y luego se calentó a 50 +/- °C y agitó durante por lo menos 30 minutos. La mezcla fue filtrada mediante un filtro de Nutsche (preparado con Celita (5.0 kg) y agua purificada USP (12.5 L)) y la torta filtrante
15 fue lavada con ácido clorhídrico 3N (40.0 L) y el filtrado fue agregado y lavado en un reactor limpio. Las soluciones acuosas combinadas fueron filtradas con un filtro de 1 micrón a un reactor limpio y enfriadas to ≤ 10 °C. Se cargó lentamente hidróxido de amonio (115.0 L) al reactor, ajustándose el pH a un valor entre 8.5 y 9.0 (tiempo de adición 4.25 horas). La temperatura de reacción fue ajustada a 25-
20 30 °C y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego fue centrifugada y el producto lavado con agua purificada USP (300.0 L) y secado en un secador de aire caliente a 50 - 60 °C. El proceso dio como resultado 15.0 kg (72%) de 2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno crudo.

25 Purificación de 2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno - El reactor fue purgado con nitrógeno y mantenido bajo nitrógeno durante toda la síntesis . Se cargó diclorometano (400.0 L) al reactor y se comenzó con la agitación. Se cargó 2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno crudo (40.0 kg) al reactor y se agitó a 20 - 30 °C por espacio de por lo menos 30 minutos, verificándose la disolución de todos los
30 sólidos. Se cargó gel de sílice (20.0 kg) al reactor y se agitó durante por lo menos 2 horas. La mezcla fue filtrada por un filtro de Nutsche (preparada con Celita (14.8 kg) y diclorometano (14.8 L)) y la torta filtrante fue lavada con diclorometano (80.0 L) y el filtrado agregado y lavado en un reactor limpio. Los contenidos del

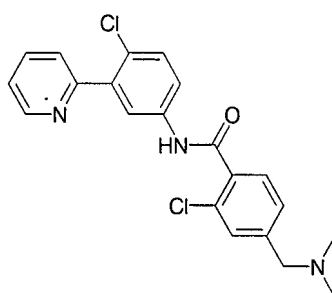
reactor fueron calentados a reflujo bajo vacío y 80-90% del solvente fue removido y enfriado a 20 - 30 °C, a continuación de lo cual se cargó n-hexano (240.0 L) al reactor que fue agitado durante por lo menos 2 horas a 20 - 30 °C. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con n-hexano (80.0 L) y el producto secado en un
5 secador de aire caliente a 50 - 55 °C. El proceso arroja 34.5 kg (86% recuperación) de 2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno como un sólido beige.

4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina: Se cargó 2-(2-piridil)-4-nitroclorobenceno en un reactor de tamaño adecuado bajo nitrógeno. Se agregó platino en carbono (5%,
10 ~50% húmedo) (0.10 en peso) bajo agitación, y luego tetrahidrofurano (9.68 en peso). El reactor fue presurizado con nitrógeno a 40psi, luego la presión fue liberada. Este proceso fue repetido dos veces más. El reactor luego fue presurizado con hidrógeno a 50psi manteniendo la temperatura interna a 20-26°C. Luego de la absorción de hidrógeno (1-2 horas), la presión fue mantenida a 50psi
15 y el reactor fue calentado a 50°C por espacio de 2-3 horas. La reacción fue chequeada por HPLC y una vez concluida, enfriada a 30°C. A continuación, el reactor fue presurizado con nitrógeno a 40psi, luego la presión fue liberada. Este proceso fue repetido dos veces más. A un tanque separado, se agregaron Celita (0.1 en peso) y tetrahidrofurano (0.9 en peso). Esta pasta acuosa luego fue
20 transferida al reactor y agitada durante un mínimo de 30 minutos. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una filtro prensa y un filtro de 0.2 micrones, la torta fue lavada con tetrahidrofurano (2.2 en peso) y todos los orgánicos fueron combinados. Se cargó gel de sílice (0.05 en peso) al reactor y se agitó durante por lo menos 30 minutos. Esta mezcla luego fue filtrada a través de una filtro
25 prensa a un reactor adyacente, purgado con nitrógeno. La torta filtrante fue lavada con tetrahidrofurano (2.2 en peso) y el lavado fue colocado nuevamente en el reactor. Con agitación, se agregaron los heptanos (6.8 en peso) al reactor y los contenidos fueron calentados a reflujo bajo vacío. Aproximadamente dos tercios del solvente fueron removidos por destilación al vacío. El reactor fue enfriado a
30 20-26°C y agitado durante 2-3 horas. Los contenidos del reactor fueron centrifugados y lavados con heptanos (1.0 en peso) y secados en un horno al vacío a 20-25°C hasta obtener un peso constante de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (rendimiento típico ~80%).

N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida –
Se cargó tetrahidrofurano (10.24 en peso) a un reactor del tamaño adecuado bajo
nitrógeno. Bajo agitación, se agregaron ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-
5 metilbenzoico (1.265 en peso) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0.815 en peso)
y se agitó hasta disolver. Se cargó lentamente 4-metilmorfolina (0.564 en peso) al
reactor manteniendo la temperatura interna a $\leq 30^{\circ}\text{C}$. La mezcla se dejó agitar a
temperatura ambiente durante por lo menos 30 minutos, luego se muestreó TLC.
Una vez agitado el ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzoico, se
10 agregó 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (1.0 en peso). El reactor fue calentado a 50°C
y agitado durante por lo menos 6 horas, momento en el cual la reacción fue
muestreada por HPLC. Una vez concluida la reacción por HPLC, la solución de
bicarbonato de sodio (bicarbonato de sodio (0.506 en peso) y agua purificada
USP (24.8 en peso), agitados hasta disolver todos los sólidos) fue agregada a la
15 reacción. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo ($\sim 70^{\circ}\text{C}$) y el solvente (5.7
en peso.) fue destilado del reactor. El reactor fue enfriado a $\square 30^{\circ}\text{C}$ y agitado
durante por lo menos 20 horas. Los contenidos del reactor fueron centrifugados,
lavados con agua purificada USP (3.47 en peso) y secados en un horno al vacío a
 45°C hasta obtener un peso constante de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-
20 hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida puro (rendimiento típico $\sim 90\%$). Se
cargó metil isobutil cetona (20.0 en peso) a un reactor del tamaño adecuado bajo
nitrógeno. Bajo agitación, se agregó *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-
metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida crudo (1.0 en peso) y el reactor fue calentado
a 60°C y agitado durante por lo menos una hora. La solución fue filtrada a través
25 de un filtro prensa en un reactor adyacente, purgado con nitrógeno, y la torta fue
lavada con metil isobutil cetona (2.56 en peso.). La solución filtrada luego fue
calentada a reflujo ($\sim 115^{\circ}\text{C}$) y destilada para remover $\sim 2/3$ del solvente (~ 14.5 en
peso). El reactor fue enfriado a 100°C y agitado durante por lo menos 15
minutos. El reactor luego fue enfriado a 80°C y la velocidad de punta del agitator
30 se fijó en 2.0 m/s. Se preparó una pasta mezclando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-
4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida Forma A (0.001 en peso) y
metil isobutil cetona (0.008 en peso). Esta pasta fue agregada al reactor a 80°C y
agitada durante por lo menos 2.5 horas. La temperatura del baño se fijó en 70°C

y los contenidos fueron agitados hasta que la temperatura interna alcanzó 70 °C. La temperatura del baño se fijó en 50 °C y los contenidos fueron agitados hasta que la temperatura interna alcanzó 50 °C. La temperatura del baño se fijó en 25 °C y los contenidos fueron agitados hasta que la temperatura interna alcanzó 15-30 °C. Una vez obtenida esta temperatura, la mezcla fue agitada durante por lo menos 12 horas. En un tanque separado, se preparó una solución cargando metil isobutil cetona (3.0 en peso) y heptanos (2.6 en peso). Los contenidos del reactor fueron centrifugados, lavados con una mezcla de metil isobutil cetona/heptanos (all) y secada en un horno al vacío a 60 °C hasta obtener un peso constante de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-2-metilbenzamida purificada. Los sólidos fueron molidos usando un molino Fitzmill utilizando una malla tamaño 18, martillos hacia adelante a baja velocidad. (rendimiento típico ~80%).

15 Ejemplo 21 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



El procedimiento general G fue utilizado para acoplar ácido 4-(BOC-aminometil)-2-cloro-benzoico y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)-fenil)-4-(BOC-aminometil)-benzamida. La mezcla de reacción cruda fue tratada con TFA y vestigios de agua durante 1 h antes de concentrar hasta secar para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)-fenil)-4-(aminometil)-benzamida.

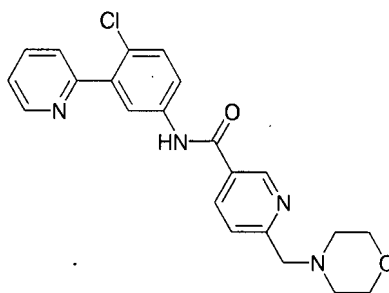
25

2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminometil) benzamida (80 mg, 0.20 mmol) fue disuelto en DMF (5 mL) y tratado con AcOH (10 uL), paraformaldehído (43 mg, 0.47 mmol), y sodio triacetoxiborohidruro (125 mg, 0.59 mmol). Luego de

agitar durante 16 h, el solvente fue evaporado y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con 1 N hidróxido de sodio, secada (MgSO_4) y concentrada. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil) benzamida.

5 MS (Q1) 400.0 (M)⁺.

Ejemplo 22 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolinometil)piridina-3-carboxamida



10

Se disolvió ácido 6-metilnicotínico (100 mg 0.14 mmol) en 10% AcOH/benceno (1 mL) y fue tratado con NBS (117 mg, 0.18 mmol) y benzoilperóxido (18 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción fue calentada en un reactor a microondas sellado a 120° C por espacio de 1 minuto. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con NaHCO_3 saturado acuoso, secada (MgSO_4), concentrada y purificada por cromatografía en gel de sílice para producir ácido 6-(bromometil)piridina-3-carboxílico.

15

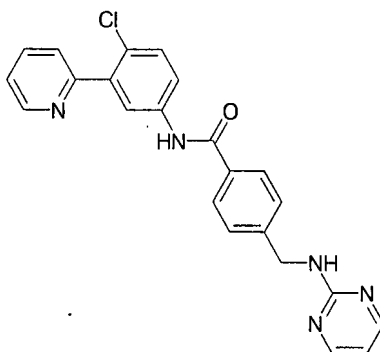
Se acopló ácido 6-(bromometil)piridina-3-carboxílico a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina según lo descrito en el procedimiento general E para producir 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida.

20

Se disolvió 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida en DMSO (1 mL) tratado con morfolina (33 μL) durante 1 h. La reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolinometil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

25

Ejemplo 23 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil) benzamida

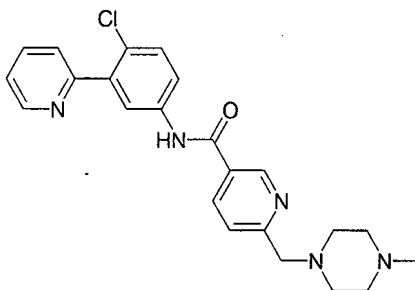


- 5 Se acopló ácido 4-(bromometil) benzoico a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina según lo descrito en el procedimiento general E para producir 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida.

Se disolvió 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (85 mg) en
 10 DMSO (0.5 mL) y fue tratado con 2-aminopiridina (59 mg) a 150° C en un reactor a microondas sellado por espacio de 5 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil) benzamida pura. MS (Q1) 416.3 (M)⁺.

15

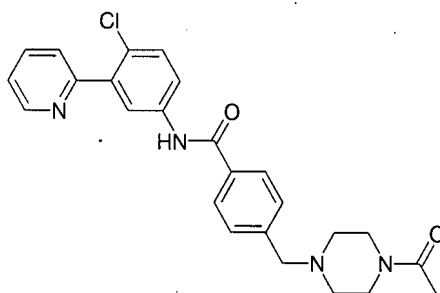
Ejemplo 24 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridina-3-carboxamida



- 20 Se disolvió 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida en 1 mL de DMSO y se agitó durante 1 h con *N*-metilpiperazina. La reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para

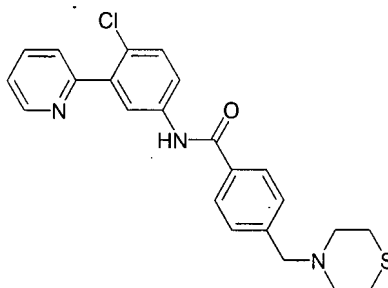
producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridina-3-carboxamida como un producto crudo. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

Ejemplo 25 4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



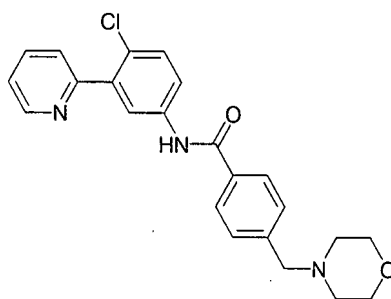
Se disolvió 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida (85 mg) en DMSO (1 mL) y se agitó durante 1 h con *N*-acetilpiperazina. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

Ejemplo 26 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolinometil) benzamida



Se disolvió 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (85 mg) en DMSO (1 mL) y se agitó durante 1 h con tiomorfolina. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolinometil) benzamida. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

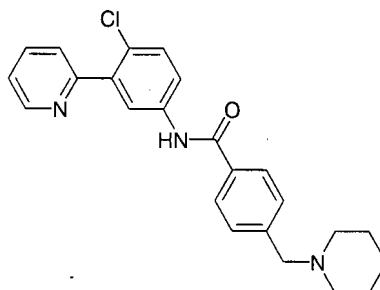
Ejemplo 27 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil) benzamida



- 5 Se disolvió 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (85 mg) en DMSO (1 mL) y se agitó durante 1 h con morfolina. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil) benzamida. MS (Q1) 408.4 (M)⁺.

10

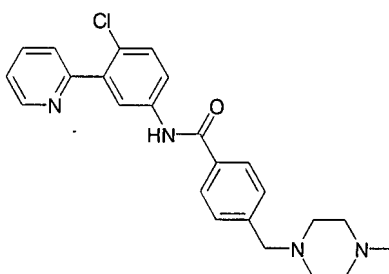
Ejemplo 28 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piperidin-1-il)metil) benzamida



- 15 Se disolvió 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (85 mg) en DMSO (1 mL) y se agitó durante 1 h con piperdina. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piperidin-1-il)metil) benzamida. MS (Q1) 406.4 (M)⁺.

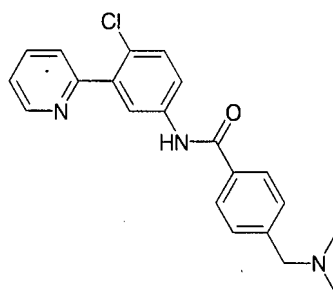
20

Ejemplo 29 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida



Se disolvió 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (85 mg) en
 5 DMSO (1 mL) y se agitó durante 1 h con metilpiperazina. La mezcla de reacción
 fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para
 producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida.
 MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

10 Ejemplo 30 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil) benzamida

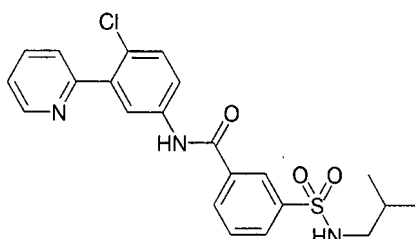


El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido BOC-4-(aminometil) benzoico
 15 (48 mg) con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (35 mg). La mezcla de reacción cruda
 fue tratada con TFA (1 mL) conteniendo vestigios de agua por espacio de 1 hora.
 La mezcla de reacción fue concentrada para producir 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-
 (piridin-2-il)fenil) benzamida.

20 Se disolvió 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida (80 mg) en
 DMF (5 mL) y se trató con AcOH (10 μ L), paraformaldehído (48 mg), y sodio
 triacetoxiborohidruro (125 mg) por espacio de 16 h. La mezcla de reacción fue
 concentrada, y el residuo crudo fue disuelto en acetato de etilo y lavada con 1 N
 hidróxido de sodio, secado (MgSO₄) y concentrado. El producto crudo fue

purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil) benzamida. MS (Q1) 365.0 (M)⁺.

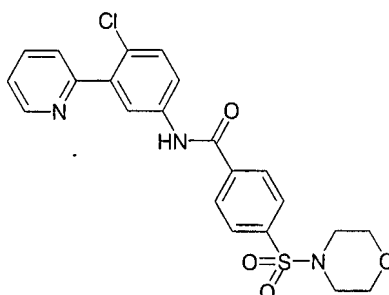
Ejemplo 31 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropilo)aminosulfonil]-benzamida



El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 3-(clorosulfonil) benzoico con *sec*-butil amina para producir ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (28 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropilo)aminosulfonil]-benzamida. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

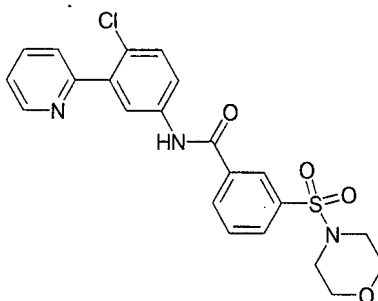
Ejemplo 32 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con morfolina para producir ácido 4-(morfolinosulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 4-(morfolinosulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (34 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

5 Ejemplo 33 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida

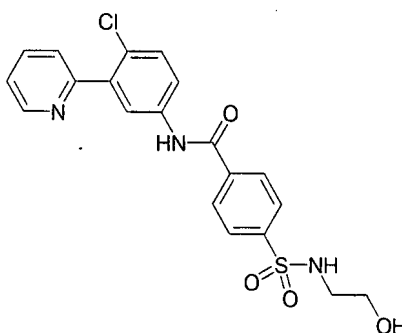


El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 3-(clorosulfonil) benzoico con morfolina para producir ácido 3-(morfolinosulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 3-(morfolinosulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (25 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

15

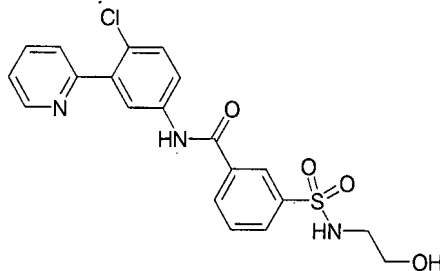
Ejemplo 34 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida



20 El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con etanolamina para producir ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 431.9 (M)⁺.

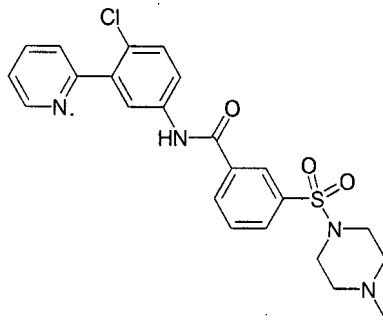
- 5 Ejemplo 35 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida



- 10 El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 3-(clorosulfonil) benzoico con etanolamina para producir ácido 3-(2-hidroxietilsulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

- El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 3-(2-hidroxietilsulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 432.0 (M)⁺.
- 15

Ejemplo 36 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



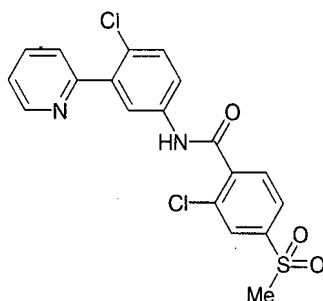
20

El procedimiento H fue ejecutado para acoplar ácido 3-(clorosulfonil) benzoico con piperazina para producir ácido 3-(N-metilpiperazinosulfamoil) benzoico que fue purificado por HPLC de fase inversa.

El procedimiento G fue utilizado para acoplar ácido 3-(N-metilpiperazinosulfamoil) benzoico con 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 471.0 (M)⁺.

5

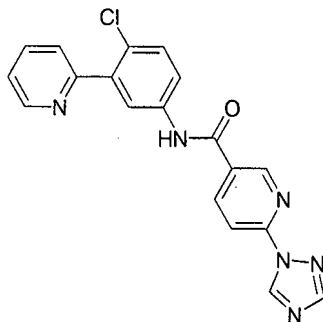
Ejemplo 37 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida



10 El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-cloro-4-metilsulfonilbenzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 421.0 (M)⁺. El producto luego fue disuelto en 1 N HCl solution a continuación de lo cual se procedió a un freebasing con 0.5 N solución de NaOH (pH to 11). El precipitado resultante fue filtrado y
15 secado en vacío.

El procedimiento D también puede ser usado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoil cloruro para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida que es colectado por filtración por
20 succión y la sal de HCl es lavada con Et₂O (o alternativamente con MTBE). Este material es sometido a un freebasing usando EtOAc/aq NaHCO₃ y los orgánicos son secados y concentrados. Este materiales cristalizado a partir de acetona:EtOAc (80:20, approx 10mL/g) finalmente es recrystalizado a partir de una pasta caliente de iPrOAc. También puede disolverse la sal de HCl de 2-cloro-*N*-(4-
25 cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida en agua destilada a continuación de lo cual se procedió a un freebasing con 0.5 N solución de NaOH (pH to 11) y se filtró y secó al vacío el precipitado.

Ejemplo 38 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridina-3-carboxamida

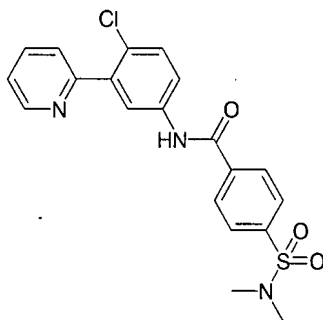


5

El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) y ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridina-3-carboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 377.0 (M)⁺.

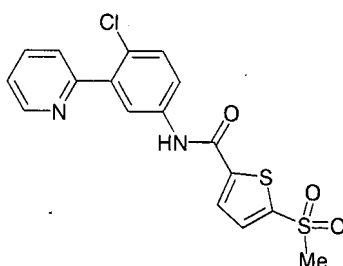
10

Ejemplo 39 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-benzamida



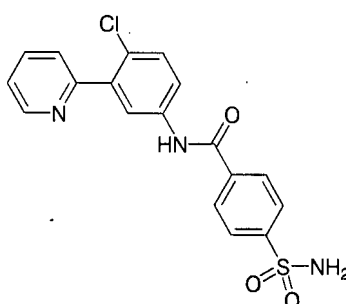
15 El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 4-[(dimetilamino)sulfonil]benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 416.0 (M)⁺.

Ejemplo 40 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida



El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) y ácido 5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida. MS (Q1) 393.0 (M)⁺.

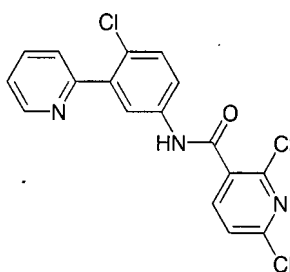
Ejemplo 41 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminosulfonil)-benzamida



10

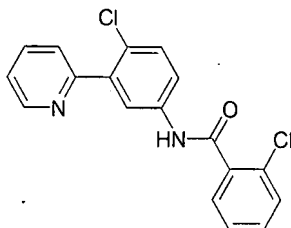
El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (30 mg) y 4-carboxibencenosulfonamida para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminosulfonil)-benzamida. MS (Q1) 388.0 (M)⁺.

15 Ejemplo 42 2,6-dicloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida



El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2,6-dicloronicotínico para producir 2,6-dicloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 378.1 (M)⁺.

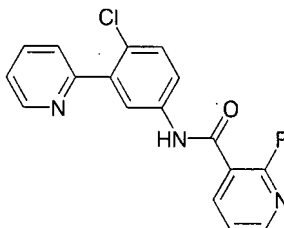
5 Ejemplo 43 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



10 El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-clorobenzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 343.1 (M)⁺.

Ejemplo 44 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-fluoropiridina-3-carboxamida

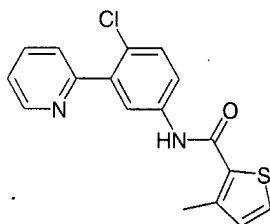
15



El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-fluoronicotínico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-fluoropiridina-3-carboxamida. MS (Q1) 328.1 (M)⁺.

20

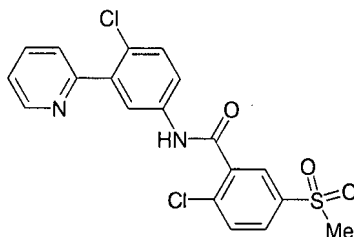
Ejemplo 45 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida



- 5 El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida. MS (Q1) 329.0 (M)⁺.

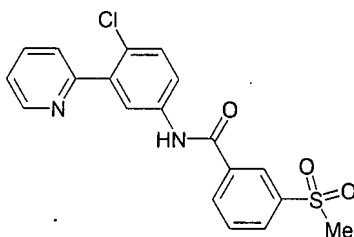
Ejemplo 46 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil) benzamida

10



- El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 2-cloro-5-(metanosulfonil) benzoico para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 420.95 (M)⁺.
- 15

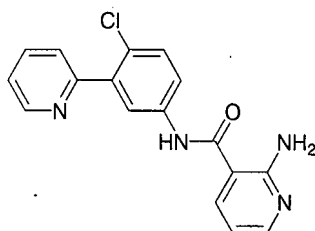
Ejemplo 47 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonil) benzamida



20

- El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 3-(metanosulfonil) benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 387.2 (M)⁺.

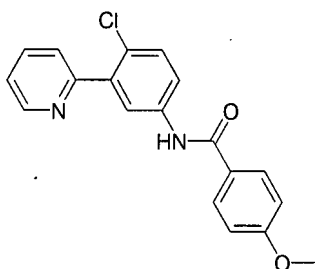
Ejemplo 48 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida



5

El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 2-aminonicotínico para producir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 325.2 (M)⁺.

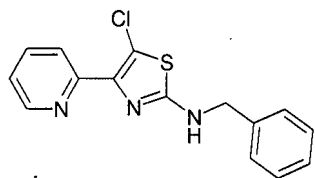
10 Ejemplo 49 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida



15 El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina y ácido 4-metoxilbenzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida. MS (Q1) 341.2 (M)⁺.

Ejemplo 50 *N*-bencil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

20



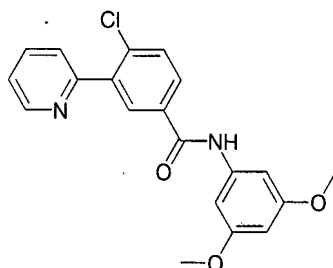
Una solución de 2-(Bromoacetil)piridina hidrobromuro (100 mg, 0.36 mmol) en etanol (2 mL) fue tratada con 1-bencil-2-tiourea (90 mg, 0.54 mmol). La solución amarilla resultante fue concentrada, y el residuo crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-bencil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina.

5

Una solución de *N*-bencil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (60 mg, 0.23 mmol) en DMF (2 mL) fue enfriada a 0 °C y tratada con *N*-clorosuccinimida (33 mg, 0.25 mmol), y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado, y el producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-bencil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina. MS (Q1) 302.2 (M)⁺.

10

Ejemplo 51 4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-3-(piridin-2-il) benzamida



15

Una solución de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (250 mg, 1.1 mmol) en DMF (2 mL) fue tratada con PyBop (550 mg, 1.1 mmol) y DIPEA (370 uL, 2.1 mmol). Luego se agitó la mezcla de reacción por espacio de 5 minutos. Se agregó 3,5-dimetoxi analina (105 mg, 0.69 mmol) y la reacción fue agitada durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con 0.1 N HCl, 0.1 N hidróxido de sodio y solución salina, sucesivamente. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada, y se usó 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil) benzamida crudo sin purificación adicional.

20

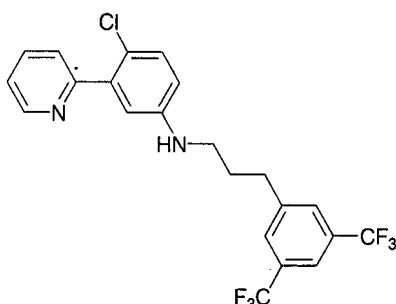
Se disolvió 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil) benzamida en 0.5 M 2-piridilzincbromuro (2.5 mL) y se trató con Pd(PPh)₃₄ (20 mg, 0.02 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 155° C en un tubo sellado por espacio de 20 minutos en un reactor a microondas. La solución resultante fue diluida con Etil acetato y lavada con 0.1 N hidróxido de sodio y luego solución salina. La capa

25

orgánica fue secada (MgSO_4) y concentrada, y el residuo crudo fue parcialmente purificado por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvo 4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)-3-(piridin-2-il) benzamida pura mediante una segunda purificación en HPLC de fase inversa. MS (Q1) 369.1 (M)⁺.

5

Ejemplo 52 *N*-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propilo)-4-cloro-3-(piridin-2-il)benzenamina



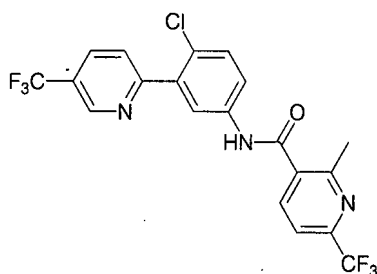
10 Una solución de ácido 3,5-bis(trifluorometil)hidrocinámico (1.0 g, 3.5 mmol) y TEA (0.46 g, 4.5 mmol) en THF (16 mL) fue enfriada a -40°C (baño de etanol-agua/hielo seco). A esta mezcla se agregó por goteo isobutilo cloroformato (0.56 g, 4.1 mmol) y la agitación continuó durante 1.5 horas mientras la temperatura del baño de enfriamiento se mantuvo entre -40°C y -20°C . Se agregó NaBH_4 sólido
15 (0.53 g, 14 mmol), luego H_2O (1.3 mL). La mezcla turbia fue agitada durante la noche mientras se calentó a temperatura ambiente. Luego de concentrar en vacío, el residuo fue particionado entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue acidificada a pH 1 con 37% HCl y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con NaHCO_3 saturado, y
20 solución salina, luego secada (MgSO_4) y concentrada. El aceite resultante fue purificado por cromatografía instantánea en gel de sílice (6:4 etilo éter-hexano) para producir 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol.

Se disolvieron 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol (0.88 g, 3.2 mmol) y CBr_4
25 (1.3 g, 4.0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se enfrió a 0°C . Se agregó trifenilfosfina (1.3 g, 4.8 mmol) en tres porciones durante 0.5 h. La mezcla fue agitada a 0°C por espacio de 10 minutos, luego diluida con pentano (30 mL) y NaHCO_3 saturado (30 mL). La capa acuosa fue separada y lavada con etil éter, y las capas orgánicas

combinadas fueron secadas (MgSO_4) y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea en gel de sílice (99:1 etilo éter-hexano) para producir 0.8 g, (74%) del 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano.

- 5 Se agitaron 4-cloro-3-(2'-piridil)anilina (10 mg, 0.05 mmol), 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano (34 mg, 0.1 mmol) y K_2CO_3 (14 mg, 0.1 mmol) en DMF (1 mL) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue acidificada con 1N HCl (aq.) y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas (MgSO_4) y
10 concentradas. El crudo fue purificado por HPLC preparatoria para producir *N*-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propilo)-4-cloro-3-(piridin-2-il)benzenamina.

Ejemplo 53 *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

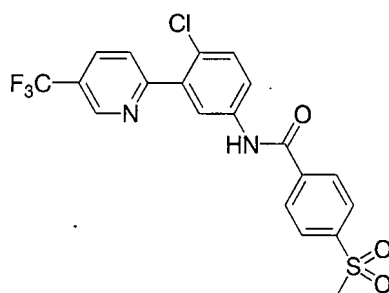


15

- Se usó *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (~ 0.5 mmol) en el procedimiento A con 5-trifluorometil-2-bromopiridina (113 mg, 0.5 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como una
20 espuma blanca: TLC R_f = 0.30 (15% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 460 (M)⁺.

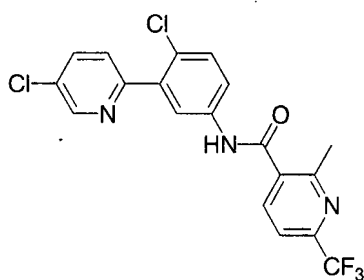
25

Ejemplo 54 *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida



Se usó N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida (~ 1.0 mmol) en el procedimiento A con 5-trifluorometil-2-bromopiridina (226 mg, 1 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% acetona/diclorometano) para producir N-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida como un sólido blanco: MS (Q1) 455 (M)⁺.

Ejemplo 55 N-(4-cloro-3-(5-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

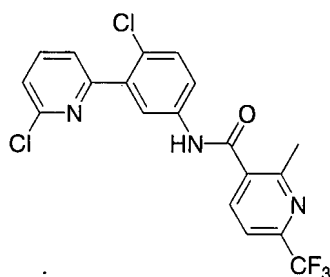


10

Se usó 5-cloropiridin-2-il trifluoro metanosulfonato (4.12 mmol) en el procedimiento I con trimetil estaño cloruro para producir 5-cloro-2-(trimetilestanil) piridina. El material crudo (~4 mmol) fue usado en el procedimiento K con N-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (2 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% acetato de etilo/hexano) para producir N-(4-cloro-3-(5-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.48 (25% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 427 (M)⁺.

15

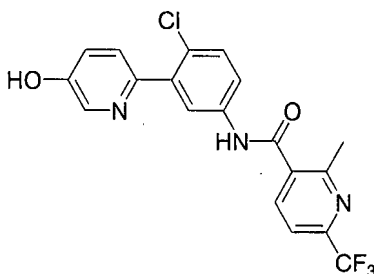
20 Ejemplo 56 N-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



Se usó 6-cloropiridin-2-il trifluorometano sulfonato (4.12 mmol) en el procedimiento I con trimetiltin cloruro para producir 2-cloro-6-(trimetilestanil)piridina. El material crudo (~4 mmol) fue usado en el procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (2 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-45% acetato de etilo/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.45 (25% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 426 (M)⁺.

10

Ejemplo 57 *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



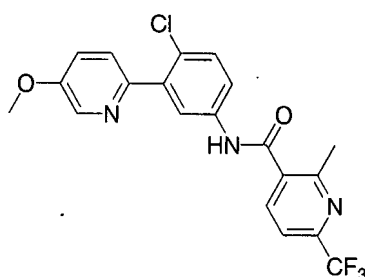
Se usó 3-(triisopropilsililoxi) piridina (2.66 mmol) en el procedimiento J con hexametil diestanato para producir 5-(triisopropilsililoxi)-2-(trimetilestanil)piridina. El material crudo (~0.55 mmol) fue usado en el procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (0.17 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% acetato de etilo/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un aceite amarillo. *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (1 mmol) fue tratado con TBAF (2 mL, 1 M en THF) en THF (1 mL) a 23 °C por espacio de treinta minutos, concentrado, rediluido en acetato de etilo, lavado con solución salina, secado (MgSO₄), y concentrado. El

20

sólido crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (0-10 % isopropanol/diclorometano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.59 (10% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 408 (M)⁺.

5

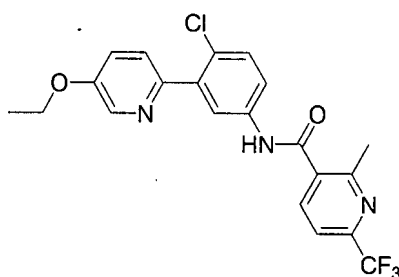
Ejemplo 58 *N*-(4-cloro-3-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



10 *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (0.12 mmol) fue usado en el procedimiento L con exceso de yodometano. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.57 (50% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 423(M)⁺.

15

Ejemplo 59 *N*-(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

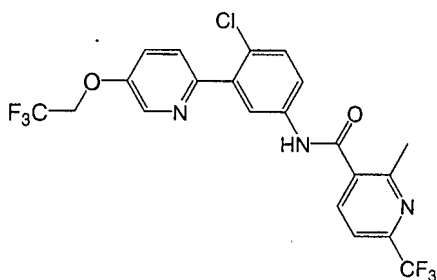


20

N-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (0.05 mmol) fue usado en el procedimiento L con exceso de yodoetano. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100% acetato de etilo/hexano) para producir *N*-

(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.64 (50% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 436 (M)⁺.

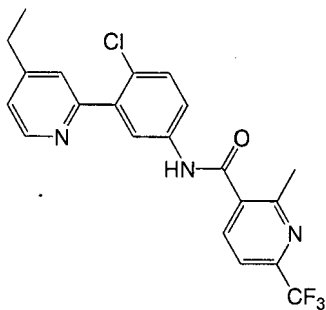
- 5 Ejemplo 60 *N*-(4-cloro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



- 10 *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (0.12 mmol) fue usado en el procedimiento L con exceso de trifluoroetilo yoduro. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-40% acetato de etilo/hexano) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco: TLC R_f = 0.64 (40% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 490 (M)⁺.

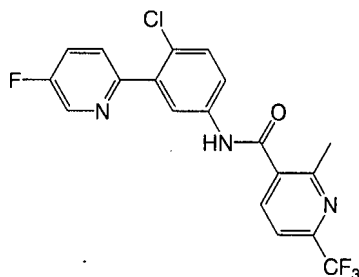
15

- Ejemplo 61 *N*-(4-cloro-3-(4-etilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



- 20 *N*-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (~ 1 mmol) fue usado en el procedimiento A con 4-etil-2-bromopiridina (1 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-60% acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(4-etilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido tostado: MS (Q1) 419 (M)⁺.

Ejemplo 62 *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

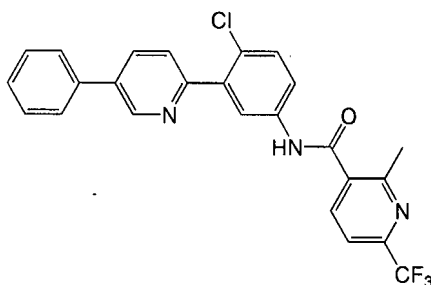


5

N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (~ 1 mmol) fue usado en el procedimiento A con 5-fluoro-2-bromopiridina (1 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-45% acetato de etilo/hexanos) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido tostado: MS (Q1) 409 (M)⁺.

10

Ejemplo 63 *N*-(4-cloro-3-(5-fenilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

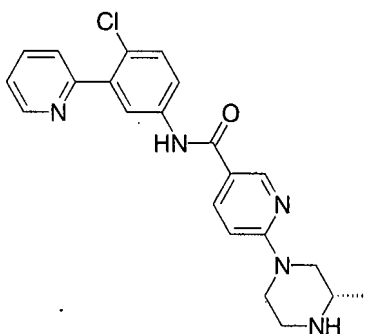


5-fenilpiridin-2-ilo trifluorometano sulfonato (1.5 mmol) fue usado en el procedimiento J con trimetil estaño cloruro para producir 5-fenil-2-(trimetilestanil) piridina. El material crudo (~1.25 mmol) fue usado en el procedimiento K con *N*-(4-cloro-3-yodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida (1 mmol). Se purificó por cromatografía en gel de sílice (1% acetona/cloruro de metileno) para producir *N*-(4-cloro-3-(5-fenilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido tostado: TLC R_f = 0.15 (1% acetona/cloruro de metileno); MS (Q1) 467 (M)⁺.

15

20

Ejemplo 64 (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida



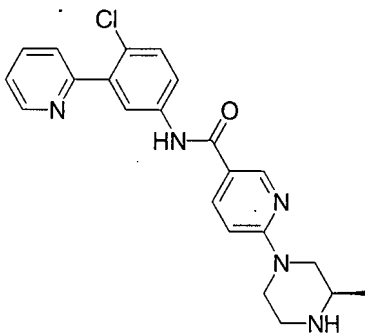
5

El procedimiento F fue ejecutado usando N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 75 mg de (S)-2-metilpiperazina en 0.75 mL de butanol a 160°C por espacio de 60 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa produjo (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida.

10 MS (Q1) 408 (M)⁺.

Ejemplo 65 (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida

15



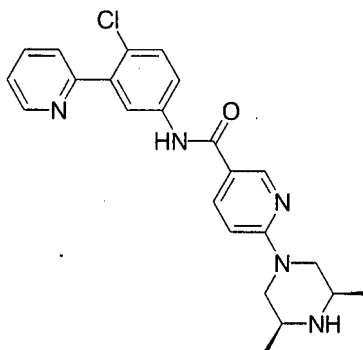
El procedimiento F fue ejecutado usando N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 75 mg de (R)-2-metilpiperazina en 0.75 mL de butanol a 160°C por espacio de 60 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa produjo (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida.

20

MS (Q1) 408 (M)⁺.

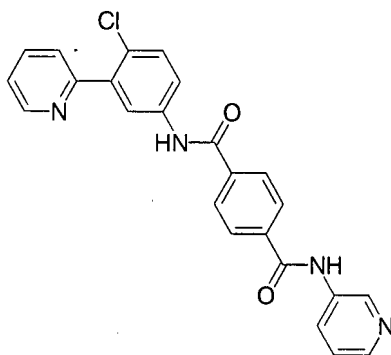
Ejemplo 66 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) nicotinamida

5



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (75 mg) y 114 mg de 2,6-dimetilpiperazina en 1 mL de butanol a 160°C por espacio de 60 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa produjo *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

15 Ejemplo 67 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il) tereftalamida



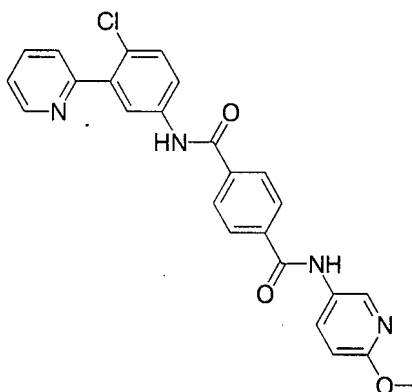
320 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fueron acoplados a 400 mg de ácido 4-(metoxycarbonil) benzoico mediante el procedimiento G para producir metil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoato. Luego se hidrolizó 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoato mediante el Procedimiento M para producir 550 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico. Se acoplaron

20

50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-aminopiridina mediante el procedimiento G. La capa orgánica fue evaporada hasta secarse y purificada en HPLC de fase inversa para producir *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il) tereftalamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.

5

Ejemplo 68 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il) tereftalamida

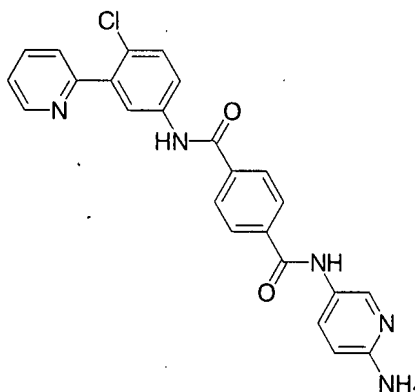


10

Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-metoxi-5-aminopiridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il) tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

15

Ejemplo 69 *N*¹-(6-aminopiridin-3-il)-*N*⁴-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida

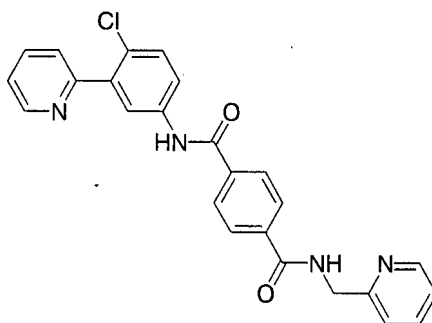


20

Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2,5-diaminopiridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(6-aminopiridin-3-il)- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

5

Ejemplo 70 N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil) tereftalamida

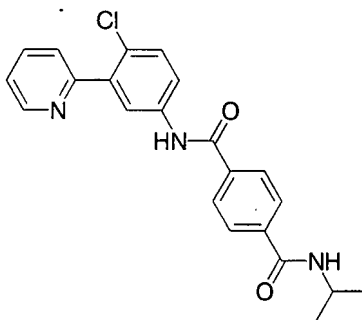


10

Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-(aminometil)piridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil) tereftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺.

15

Ejemplo 71 N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida

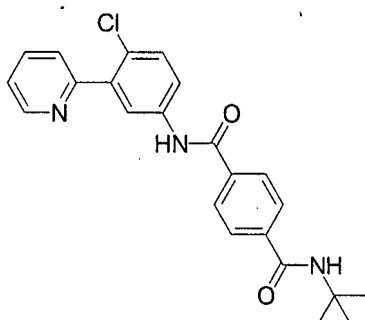


20

Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a isopropilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC

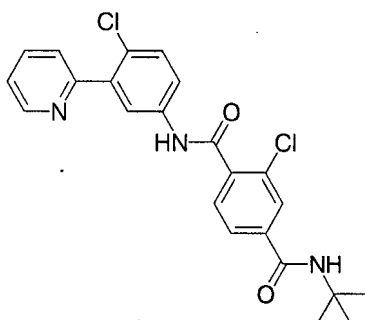
de fase inversa para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

5 Ejemplo 72 N^1 -*tert*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida



10 Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *tert*-butilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^1 -*tert*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

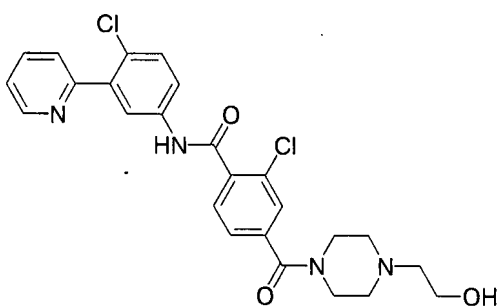
15 Ejemplo 73 N^4 -*tert*-butil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida



20 Se sometieron a reflujo 67 mL de 2-cloro-1,4-dimetilbenceno y 356 g de permanganato de potasio en 1.5 L de H₂O durante varias horas y se monitoreó la desaparición del material iniciador por TLC. El permanganato de potasio fue filtrado y la mezcla de reacción fue acidificada y filtrada para producir ácido 2-

clorotereftálico. Se trataron 46.8 g de ácido 2-clorotereftálico con una solución gaseosa de HCl saturado en MeOH durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada, sometida a un tratamiento básico y secada para producir el dimetil 2-clorotereftalato. Se enfriaron 20 g de dimetil 2-clorotereftalato a 0°C en DCM y 87 mL de a 1M en solución DCM de BBr₃ fueron agregados por goteo durante varias horas. La mezcla de reacción fue subsecuentemente calentada a temperatura ambiente y agitada hasta completar. Luego del tratamiento básico, se purificó ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil) benzoico or ISCO Combi-Flash. Se acoplaron 959 mg de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil) benzoico a 750 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. Se hidrolizaron 1 g de metil 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoato mediante el procedimiento M para producir ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico. Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *tert*-butilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-*tert*-butil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 443.2 (M)⁺.

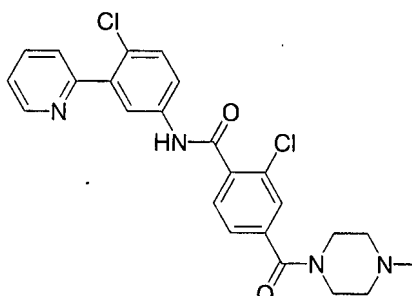
Ejemplo 74 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil) benzamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*-(2-hidroxietil)piperazina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

Ejemplo 75 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) benzamida

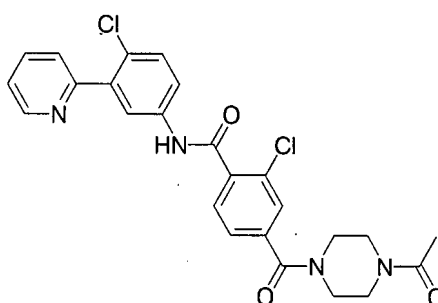
5



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1-metilpiperazina mediante el procedimiento G. El producto fue
10 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

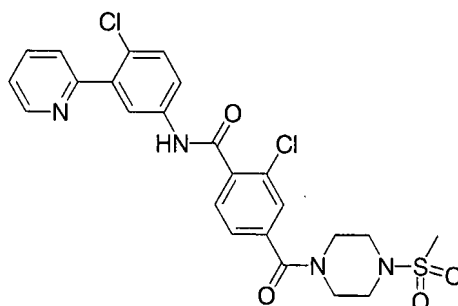
Ejemplo 76 4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida

15



Se acoplaron Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1-acetilpiperazina mediante el procedimiento G. El
20 producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

Ejemplo 77 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-carbonil) benzamida

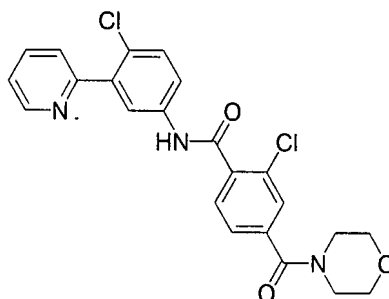


5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico en 1-sulfonilpiperazina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 533 (M)⁺.

10

Ejemplo 78 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolina-4-carbonil) benzamida

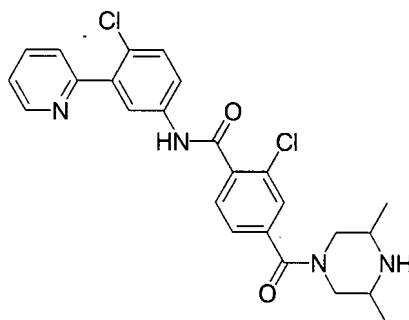


15

Se acoplaron Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a morfolina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolina-4-carbonil) benzamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

20

Ejemplo 79 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazina-1-carbonil) benzamida

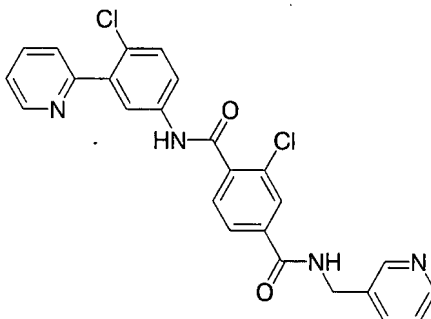


5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2,6-dimetilpiperazina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

10

Ejemplo 80 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-ilmetil) tereftalamida

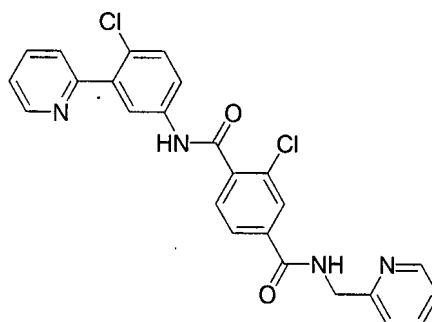


15

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-(aminometil) piridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-ilmetil) tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

20

Ejemplo 81 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-2-ilmetil) tereftalamida

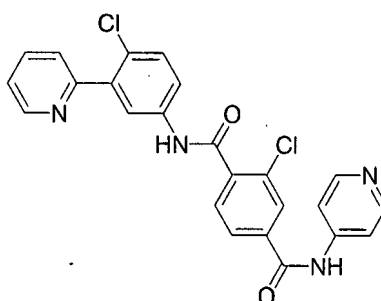


5

Se acoplaronb Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-(aminometil) piridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-2-ilmetil) tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

10

Ejemplo 82 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-4-il) tereftalamida

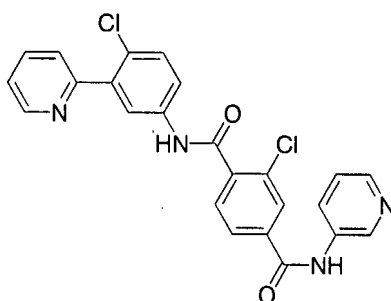


15

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 4-aminopiridina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-4-il) tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

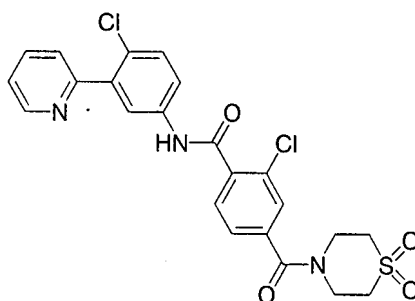
20

Ejemplo 83 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il) tereftalamida



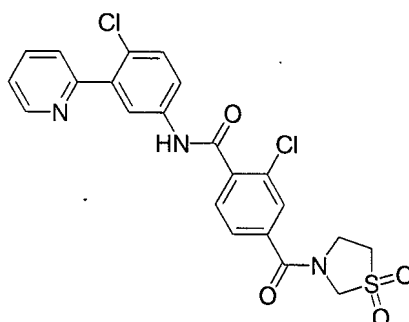
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-aminopiridina mediante el procedimiento G. El producto fue
 5 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il) tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Ejemplo 84 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolina-4-carbonil)
 10 benzamida (tiomorfolina S oxidada)



Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a tiomorfolina mediante el procedimiento G. Se sometió a una reacción
 15 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolina-4-carbonil) benzamida cruda mediante el procedimiento R para oxidar tiomorfolina azufre y se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolina-4-carbonil) benzamida (en el cual tiomorfolina azufre se oxida en
 20 SO₂). MS (Q1) 504 (M)⁺.

Ejemplo 85 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil) benzamida (tiazolidina S oxidada)



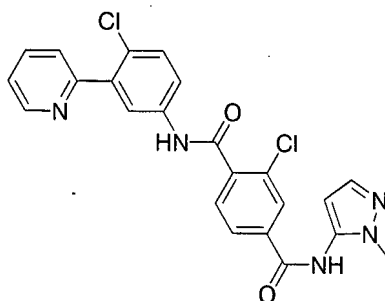
5

Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) a tiazolidina mediante el procedimiento G. Se sometió a una reacción 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil) benzamida cruda mediante el procedimiento R y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil) benzamida (en el cual se oxida tiazolidina azufre en SO₂). MS (Q1) 490 (M)⁺.

10

Ejemplo 86 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il) tereftalamida

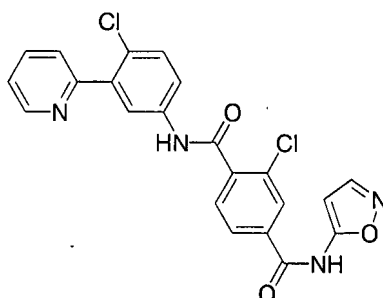
15



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 5-amino-1-metilpirazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il) tereftalamida. MS (Q1) 466 (M)⁺.

20

Ejemplo 87 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(isoxazol-5-il) tereftalamida

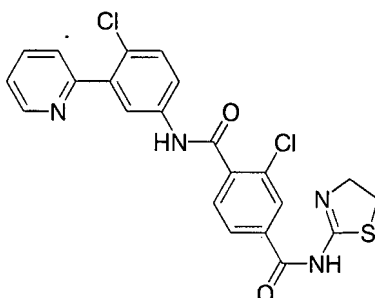


5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 5-aminoisoxazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(isoxazol-5-il) tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

10

Ejemplo 88 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4,5-dihidrotiazol-2-il) tereftalamida

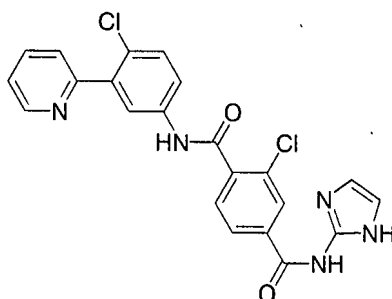


15

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-amino-4,5-dihidrotiazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4,5-dihidrotiazol-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

20

Ejemplo 89 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1*H*-imidazol-2-il) tereftalamida

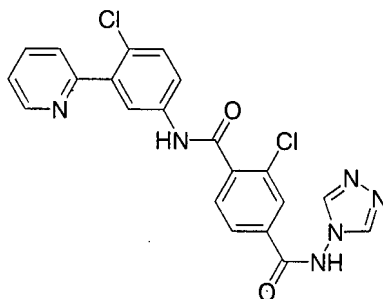


5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-aminoimidazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1*H*-imidazol-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

10

Ejemplo 90 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il) tereftalamida

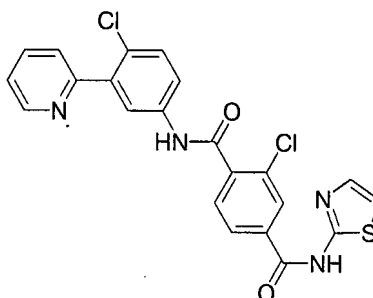


15

Se acoplaron Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 4-amino-1,2,4-triazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il) tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

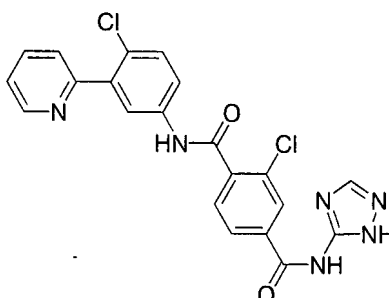
20

Ejemplo 91 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(tiazol-2-il) tereftalamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-aminotiazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(tiazol-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

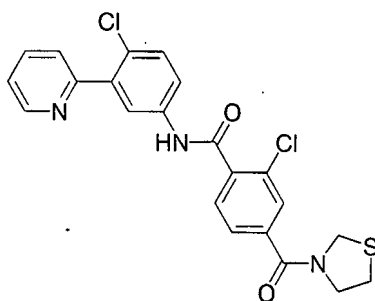
10 Ejemplo 92 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il) tereftalamida



15 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-amino-1,2,4-triazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il) tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

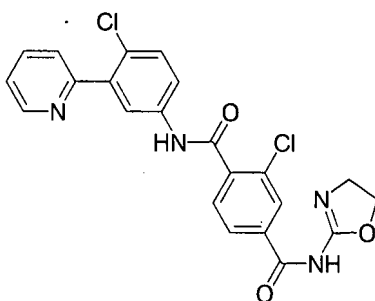
20

Ejemplo 93 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil) benzamida



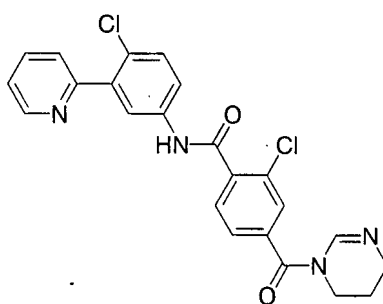
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a tiazolina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en
 5 HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(
 (tiazolidina-3-carbonil) benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

10 Ejemplo 94 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4,5-dihidrooxazol-2-il)
 tereftalamida



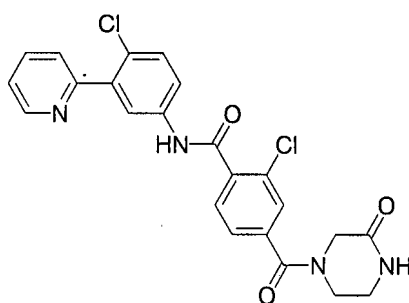
15 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-amino-4,5-dihidrooxazol mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-
 2-il)fenil)-*N*⁴-(4,5-dihidrooxazol-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

20 Ejemplo 95 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidina-
 1-carbonil) benzamida



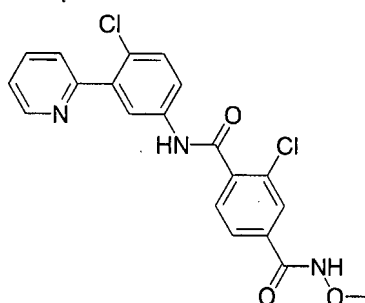
Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1,4,5,6-tetrahidropirimidina mediante el procedimiento G. El producto
 5 fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 454 (M)⁺.

Ejemplo 96 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)
 10 benzamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-oxopiperazina mediante el procedimiento G. El producto fue
 15 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-oxopiperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

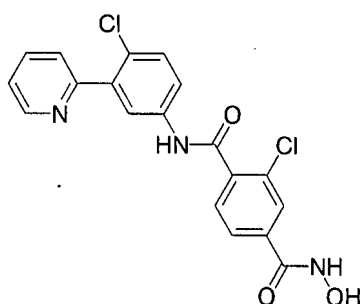
20 Ejemplo 97 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metoxitereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*-metilhidroxilamina clorhidrato mediante el procedimiento G. El
5 producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metoxitereftalamida. MS (Q1) 417 (M)⁺.

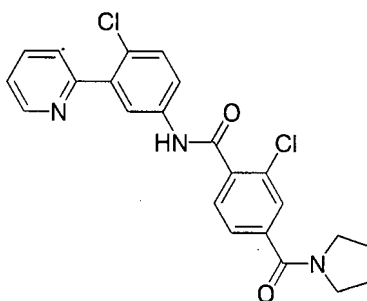
Ejemplo 98 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-hidroxitereftalamida

10



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a hidroxilamina clorhidrato mediante el procedimiento G. El producto fue
15 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-hidroxitereftalamida. MS (Q1) 403 (M)⁺.

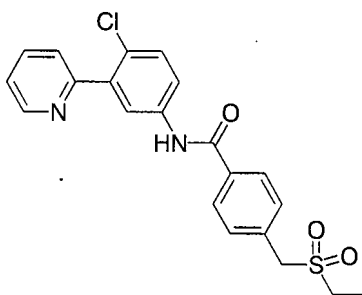
Ejemplo 99 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzamida
20



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a pirolidina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en
 5 HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(pirrolidina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 441 (M)⁺.

Ejemplo 100 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil) benzamida

10



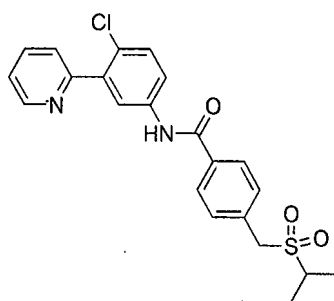
Se redujo etanosulfonil cloruro en etanosulfinato de sodio de acuerdo al
 15 procedimiento en J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p2436. Brevemente, se
 agregaron 2.5 ml de etanosulfonil cloruro por goteo a una solución de 3.67 g de
 carbonato de sodio y 5.51 g de sulfato de sodio en 13 mL de agua. Luego de
 finalizada la reacción el agua fue evaporada y los sólidos fueron suspendidos en
 etanol y calentados a 80° C por espacio de 1 h antes del filtrado. El filtrado luego
 20 fue evaporado para producir 2.5 gramos del etanosulfinato de sodio. 293 mg del
 etano sulfinato de sodio fueron combinados con 230 mg de metil (4-bromoetil)
 benzoato en 2 mL de DMF y calentados a 120 C por espacio de 5 minutos en un
 reactor a microondas. La reacción luego fue extraída con acetato de etilo y

solución salina para producir 250 mg de metil 4-(etilsulfonilmetil) benzoato luego de evaporar la capa orgánica. Se hidrolizaron 200 mg de metil 4-(etilsulfonilmetil) benzoato mediante el procedimiento M para producir 119 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil) benzoico.

- 5 Se acoplaron 50 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil) benzoico a 67mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. Este producto fue recristalizado a partir de metanol para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

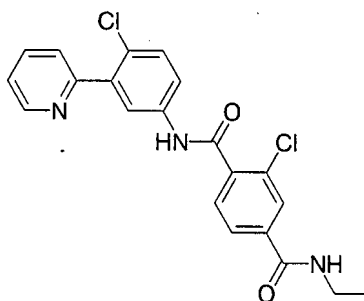
10

Ejemplo 101 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil) benzamida



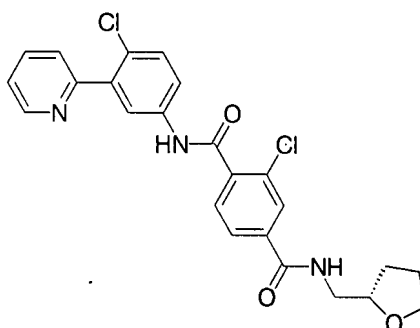
- 15 Se preparó *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil) benzamida usando el mismo procedimiento que para *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil) benzamida con la diferencia que se sustituyó propano-2-sulfonil cloruro por etanosulfonil cloruro. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.
- 20

Ejemplo 102 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-etiltereftalamida



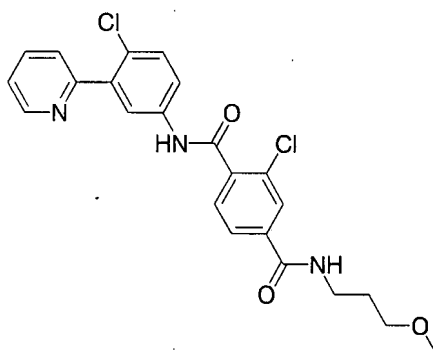
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a etilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-etiltereftalamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

Ejemplo 103 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((tetrahidrofuran-2-il)metil) tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (*S*)-(+)-tetrahidrofurilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((tetrahidrofuran-2-il)metil) tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

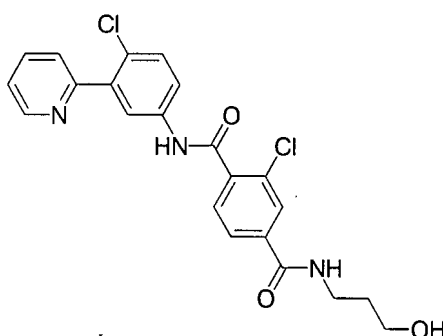
Ejemplo 104 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-metoxipropilo) tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-metoxipropilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-metoxipropilo) tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Ejemplo 105 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-hidroxipropilo) tereftalamida

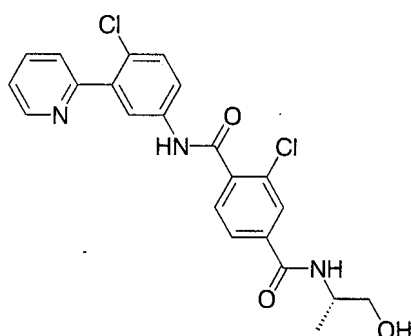
10



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 3-hidroxipropilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-hidroxipropilo) tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

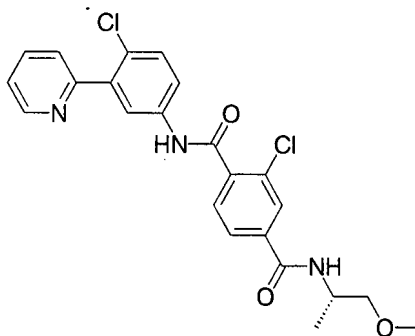
Ejemplo 106 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-hidroxipropan-2-il) tereftalamida

20



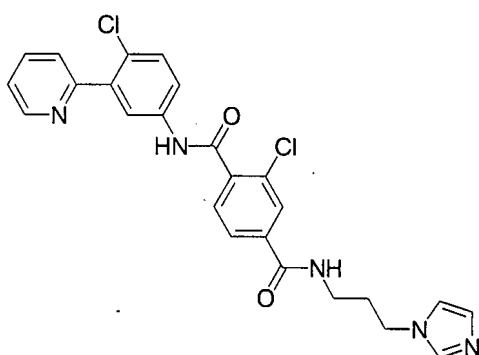
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (S)-2-amino-1-propanol mediante el procedimiento G. El producto fue
5 purificado en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-hidroxipropán-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

10 Ejemplo 107 (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-metoxipropán-2-il) tereftalamida



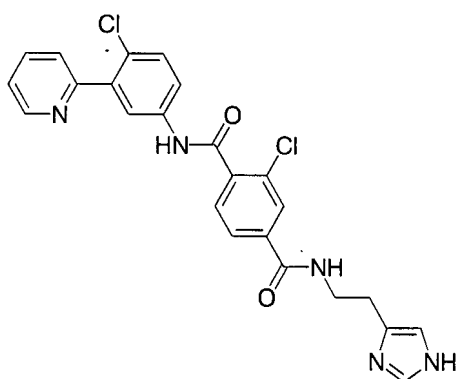
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (S)-1-metoxi-2-propilamina mediante el procedimiento G. El producto
15 fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-metoxipropán-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

20 Ejemplo 108 N^4 -(3-(1H-imidazol-1-il)propilo)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida



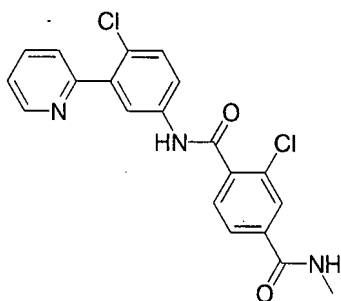
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1-(3-aminopropilo)imidazol mediante el procedimiento G. El producto
 5 fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^4 -(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 495 (M)⁺.

10 Ejemplo 109 N^4 -(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida



15 Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a histamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^4 -(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 481 (M)⁺.

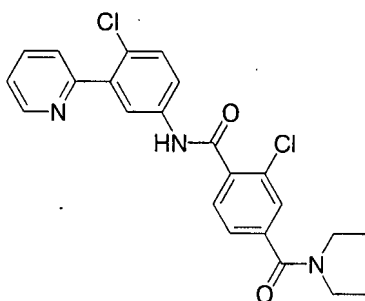
20 Ejemplo 110 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a metilamina clorhidrato mediante el procedimiento G. El producto fue
5 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metiltereftalamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

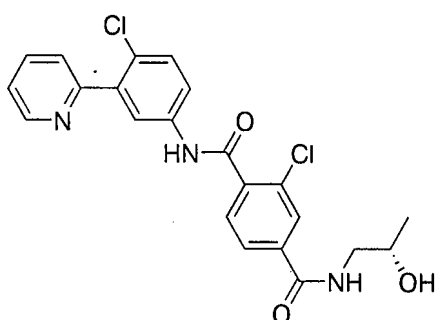
Ejemplo 111 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dietiltereftalamida

10



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a dietilamina clorhidrato mediante el procedimiento G. El producto fue
15 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dietiltereftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺.

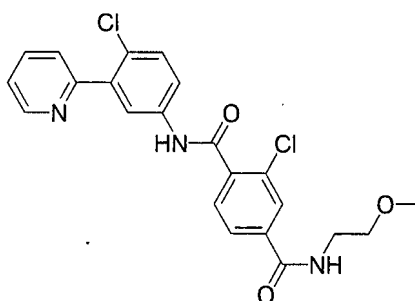
Ejemplo 112 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxipropilo)-
20 tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (S)-1-amino-2-propanol mediante el procedimiento G. El producto fue
5 purificado en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxipropilo) tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

Ejemplo 113 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-metoxietil) tereftalamida

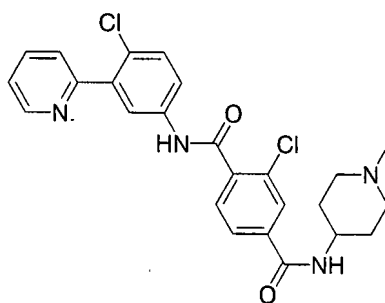
10



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-metoxietanamina mediante el procedimiento G. El producto fue
15 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-metoxietil) tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

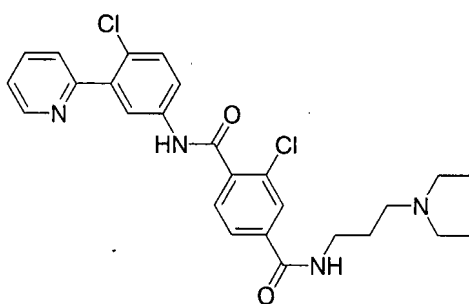
Ejemplo 114 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il) tereftalamida

20



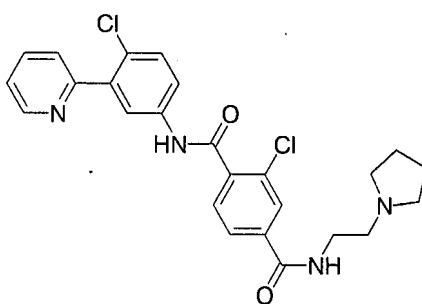
Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 4-amino-1-metilpiperidina mediante el procedimiento G. El producto
5 fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metilpiperidin-4-il) tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

10 Ejemplo 115 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-(dietilamino)propilo) tereftalamida



15 Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a N,N-dietilpropilenediamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-(dietilamino)propilo) tereftalamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

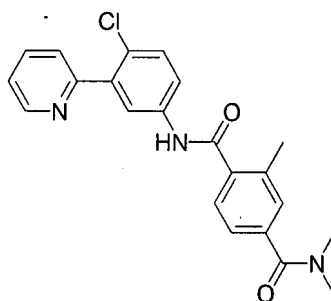
20 Ejemplo 116 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(pirrolidin-1-il)etil) tereftalamida



Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a N-(2-aminoetil)pirrolidina mediante el procedimiento G. El producto fue
 5 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-(pirrolidin-1-il)etil) tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Ejemplo 117 N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 ,2-trimetiltereftalamida

10

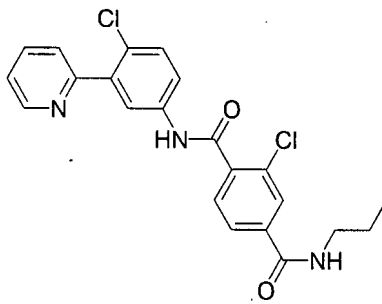


En un tubo sellado, se disolvieron 1.94 g de dimetil 2-bromotereftalato en 4 mL de
 15 HMPA y se desgasificó con nitrógeno antes de agregar 1.1 mL de tetrametil estaño y 0.077 g de paladio tetrakis(trifenil)fosfeno. Luego de sellar el tubo, la reacción fue calentada a 65° C por espacio de 16 h. La reacción luego fue particionada en éter etílico y agua y extraída. Las capas orgánicas fueron lavadas con 5% hidróxido de amonio, 1N HCl, nuevamente con 5% hidróxido de
 20 amonio, y finalmente con agua. La filtración del solvente por sulfato de sodio y la evaporación dieron como resultado 1.44 g de dimetil 2-metiltereftalato crudo. 210 mg de dimetil 2-metiltereftalato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácidop 4-(metoxycarbonil)-3-metilbenzoico. Se realizó una

cromatografía en gel de sílice (0% a 70% EtOAc gradiente en hexanos) para producir 115 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico acid. Luego se acopló el ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico a dimetilamina clorhidrato mediante el procedimiento G. El metil 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoato crudo
5 luego fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoico. Se acopló 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoico mediante el procedimiento G para producir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 ,2-trimetiltereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

10

Ejemplo 118 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -propiltereftalamida

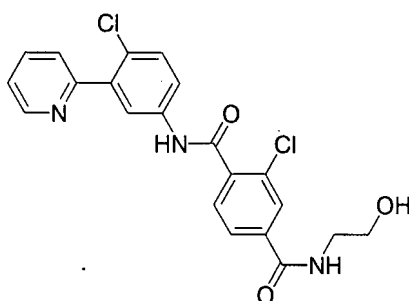


15

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a propilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -propiltereftalamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

20

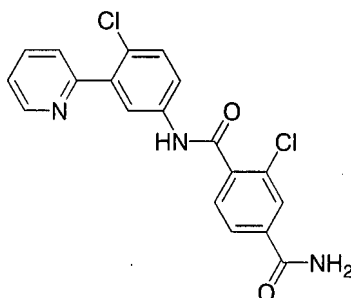
Ejemplo 119 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxietil) tereftalamida



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a propanolamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxietil) tereftalamida. MS (Q1) 428 (M)⁺.

Ejemplo 120 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida

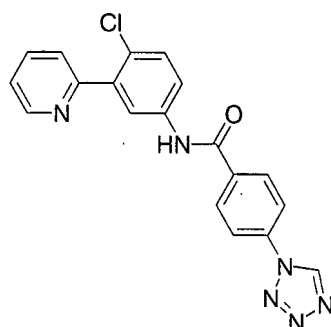
10



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a cloruro de amonio mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 386 (M)⁺.

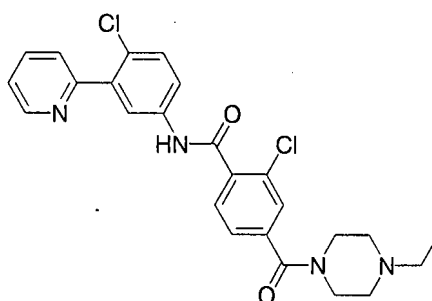
Ejemplo 121 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-tetrazol-1-il) benzamida

20



El procedimiento G fue utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) y ácido 4-(1*H*-tetrazol-1-il) benzoico para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-tetrazol-1-il) benzamida. MS (Q1) 421.0 (M)⁺.

Ejemplo 122 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazina-1-carbonil) benzamida



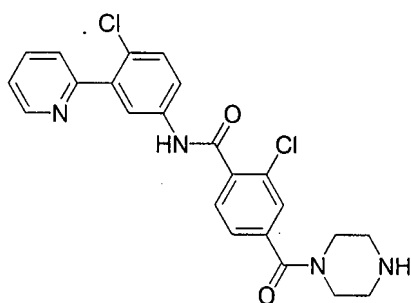
10

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1-etilpiperazina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

15

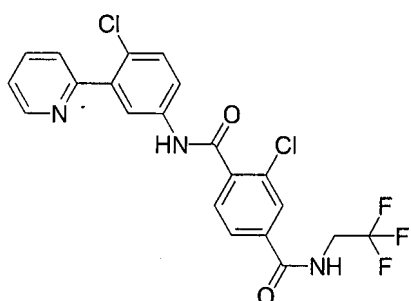
Ejemplo 123 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazina-1-carbonil) benzamida

20



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a Boc-piperazina mediante el procedimiento G. La capa orgánica fue evaporada hasta secarse y tratada con TFA. Luego de 1 h el TFA fue removido y el crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazina-1-carbonil) benzamida. MS (Q1) 455 (M)⁺.

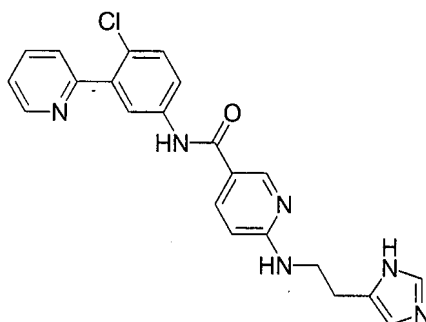
10 Ejemplo 124 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2,2,2-trifluoroetil) tereftalamida



15 Se acoplaron 75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2,2,2-trifluoroetilamina mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2,2,2-trifluoroetil) tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

20

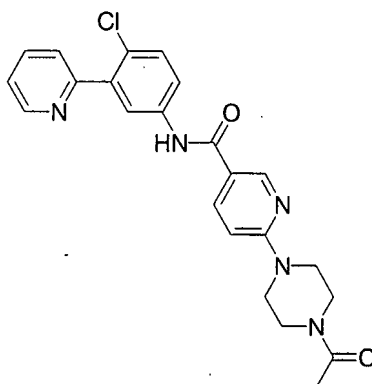
Ejemplo 125 6-(2-(1*H*-imidazol-5-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 100 mg de histamina en butanol (0.5 mL). La reacción
5 cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(2-(1*H*-imidazol-5-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

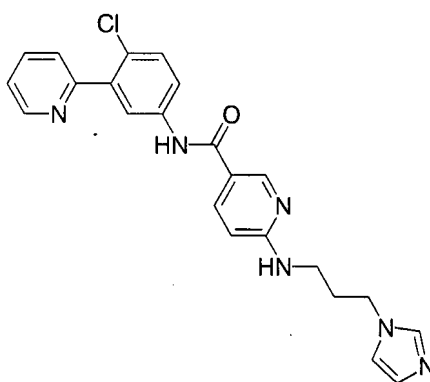
Ejemplo 126 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida

10



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0.12 mL de acetilpiperazina en butanol (0.5 mL). La
15 reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida. MS (Q1) 436 (M)⁺.

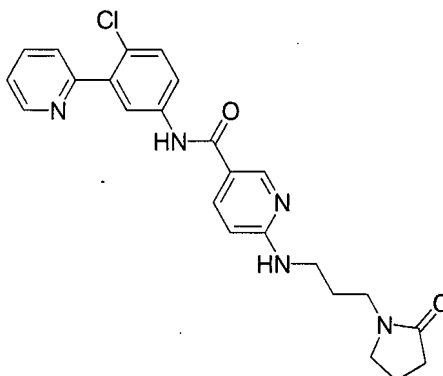
Ejemplo 127 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
20 nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 125 mg de 1-(3-aminopropilo)imidazol en butanol (0.5 mL).

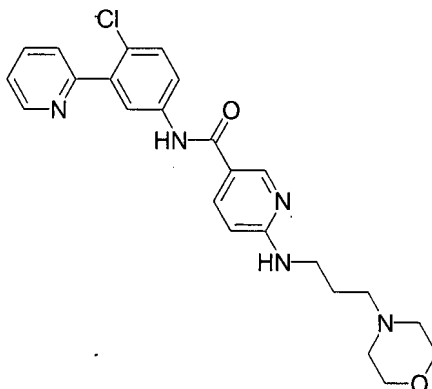
5 La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

Ejemplo 128 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)
10 nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0.42 mL de 1-(3-aminopropilo)-2-pirrolidinona en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino) nicotinamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

Ejemplo 129 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-morfolinopropilamino) nicotinamida



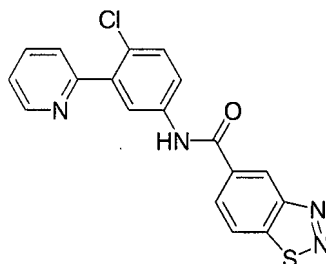
5

El procedimiento F fue ejecutado usando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) y 0.14 mL de *N*-(3-aminopropilo) morfolina en butanol (0.5 mL). La reacción cruda fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-morfolinopropilamino) nicotinamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

10

Ejemplo 130 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida

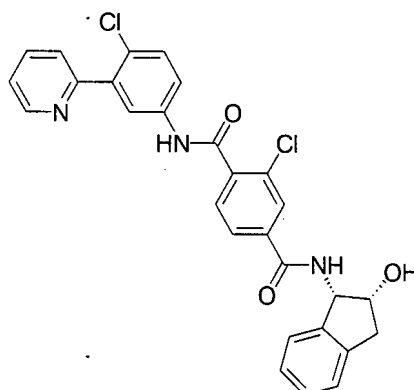
15



Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido benzo-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico mediante el procedimiento G. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carboxamida. MS (Q1) 367 (M)⁺.

20

Ejemplo 131 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) tereftalamida



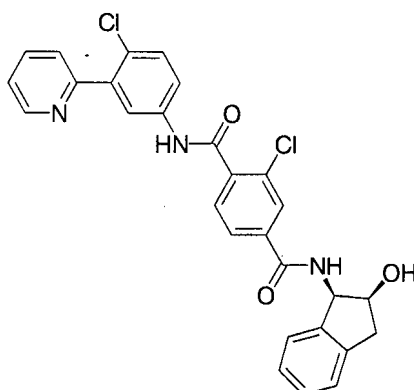
5

60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico fueron acoplados a (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) tereftalamida. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

10

Ejemplo 132 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) tereftalamida

15

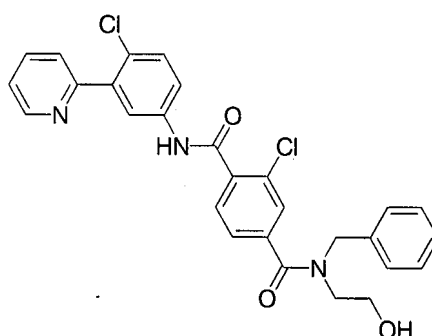


Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-

20

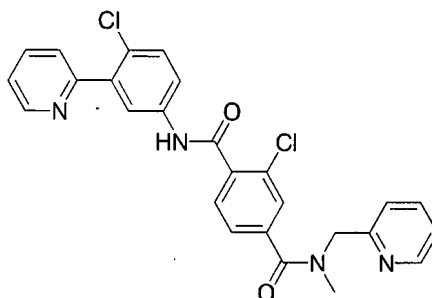
cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il) tereftalamida. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 133 N^4 -bencil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxietil)-tereftalamida

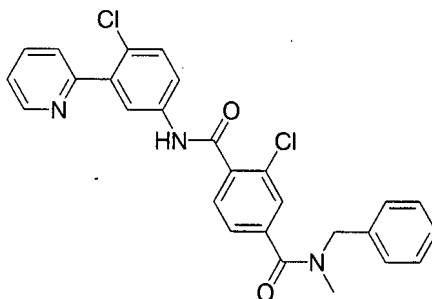


- 10 Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-(bencilamino)etanol mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^4 -bencil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxietil) tereftalamida. MS (Q1) 520 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 134 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metil- N^4 -(piridin-2-ilmetil) tereftalamida



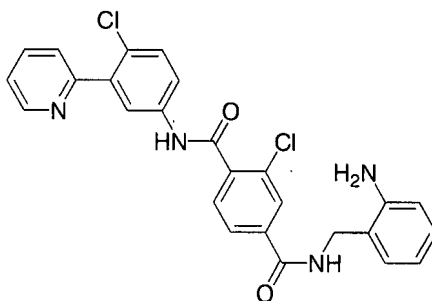
- 20 Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*-metil-1-(piridin-2-il)metanamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metil- N^4 -(piridin-2-ilmetil) tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

Ejemplo 135 *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metiltereftalamida

5

Se acoplaron 40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*-metil-1-fenilmetanamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metiltereftalamida. MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

10

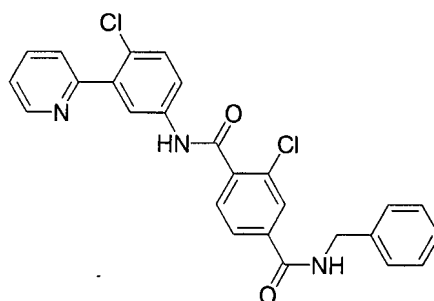
Ejemplo 136 *N*⁴-(2-aminobencil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida

15

Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*¹-feniletano-1,2-diamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*⁴-(2-aminobencil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

20

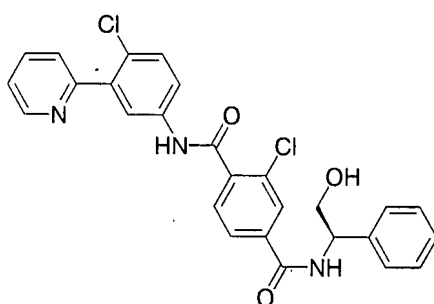
Ejemplo 137 *N*⁴-bencil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida



- 5 Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a bencilamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^4 -bencil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 476 (M)⁺.

10

Ejemplo 138 (*R*)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-1-feniletíl) tereftalamida

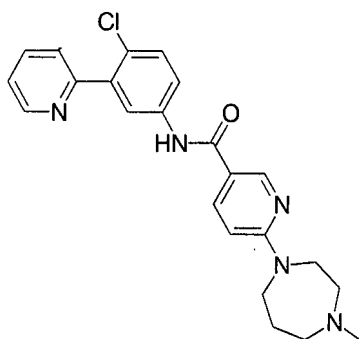


15

Se acoplaron 60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (*R*)-2-amino-2-feniletanol mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-1-feniletíl) tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

20

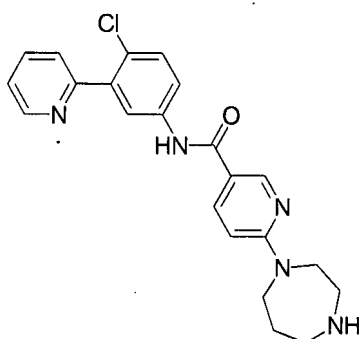
Ejemplo 139 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) nicotinamida



Se sometieron a una reacción 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
 5 nicotinamida con 1-metil-1,4-diazepan mediante el procedimiento F. La reacción
 fue evaporada hasta secarse y purificada en HPLC de fase inversa para producir
N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il) nicotinamida. MS (Q1)
 422 (M)⁺.

10

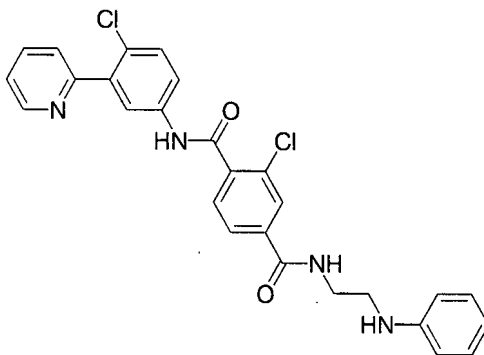
Ejemplo 140 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1,4-diazepan-1-il) nicotinamida



15 Se sometieron a una reacción 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
 nicotinamida con 1,4-diazepan mediante el procedimiento F. La reacción fue
 evaporada hasta secarse y purificada en HPLC de fase inversa para producir *N*-
 (4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1,4-diazepan-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

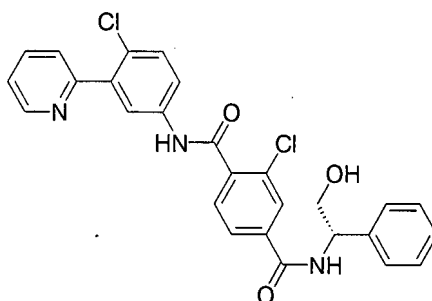
20

Ejemplo 141 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(fenilamino)etil)
 tereftalamida



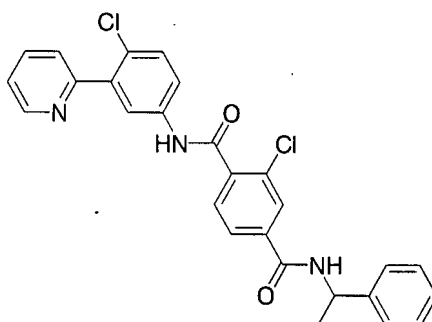
Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a *N*¹-feniletano-1,2-diámina mediante el procedimiento G. El producto
5 crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(fenilamino)etil) tereftalamida. MS (Q1) 505.1 (M)⁺.

10 Ejemplo 142 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil) tereftalamida



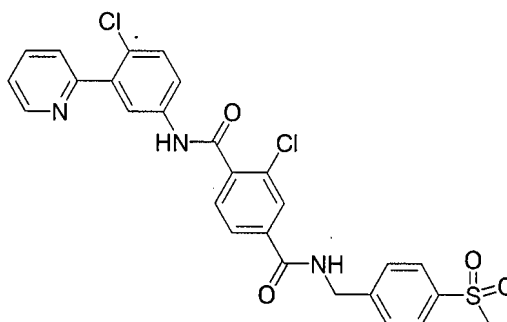
Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (*S*)-2-amino-2-feniletanol mediante el procedimiento G. El producto
15 crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-1-feniletil) tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

20 Ejemplo 143 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-feniletil) tereftalamida



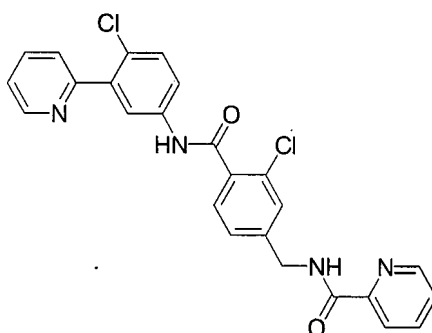
Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1-feniletanamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue
5 purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-feniletil) tereftalamida. MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

10 Ejemplo 144 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4-(metilsulfonil)bencil)-
tereftalamida



Se acoplaron 62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (4-(metilsulfonil)fenil)metanamina mediante el procedimiento G. El
15 producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(4-(metilsulfonil)bencil) tereftalamida. MS (Q1) 554 (M)⁺.

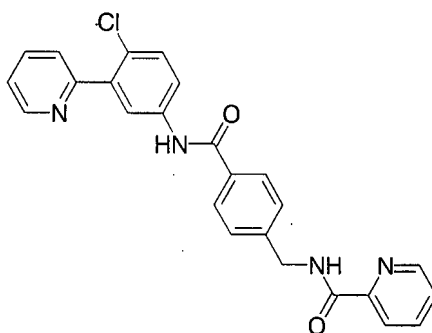
20 Ejemplo 145 *N*-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil) picolinamida



Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((*tert*-
 5 butoxicarbonilamino)metil)-2-clorobenzoico mediante el procedimiento G para
 producir *tert*-butil 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) bencilcarbamato.
 Luego se trató *tert*-butil 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)
 bencilcarbamato con 4N HCl en Dioxano para remover el grupo de protección Boc
 y formar la sal HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
 10 benzamida. Se acoplaron 54 mg de la sal HCl cruda de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-
 (4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida a ácido picolínico mediante el
 procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para
 producir *N*-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil) bencil) picolinamida.
 MS (Q1) 477.3 (M)⁺.

15

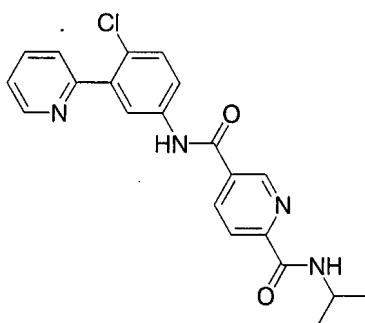
Ejemplo 146 *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil) picolinamida



20 Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((*tert*-
 butoxicarbonilamino)metil) benzoico mediante el procedimiento G para producir
tert-butil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) bencilcarbamato. Luego se trató

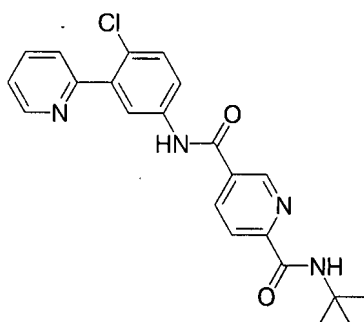
tert-butil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) bencilcarbamato con 4N HCl en Dioxano para remover el grupo de protección Boc y formar la sal HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. Se acoplaron 50 mg de la sal HCl cruda de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida a ácido picolínico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)picolinamida. MS (Q1) 443.3 (M)⁺.

Ejemplo 147 *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-isopropilpiridina-2,5-dicarboxamida



Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxycarbonil) picolínico a isopropilamina mediante el procedimiento G. El metil 6-(isopropilcarbamoil) nicotinato crudo fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 227 mg de ácido 6-(isopropilcarbamoil) nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il) anilina a ácido 6-(isopropilcarbamoil) nicotínico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-isopropilpiridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 395.1 (M)⁺.

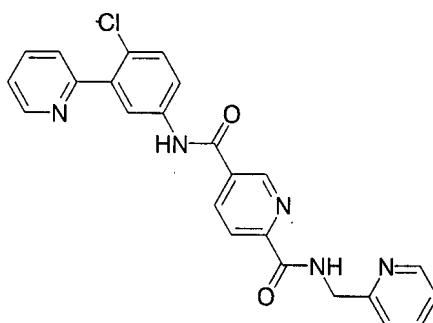
Ejemplo 148 *N*²-*tert*-butil-*N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida



Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxycarbonil) picolínico a *tert*-butilamina mediante el procedimiento G. El metil 6-(*tert*-butilcarbamoil) nicotinato crudo fue
 5 hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 250 mg de ácido 6-(*tert*-butilcarbamoil) nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(*tert*-butilcarbamoil) nicotínico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*²-*tert*-butil-*N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

10

Ejemplo 149 *N*⁵-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*²-(piridin-2-ilmetil)piridina-2,5-dicarboxamida

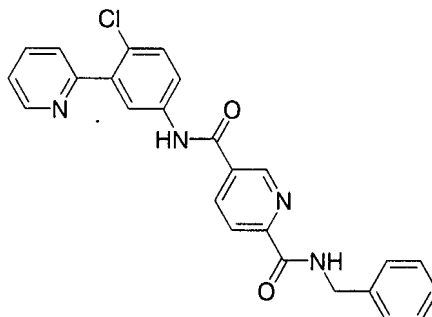


15

Se acoplaron 250 mg de 5-(metoxycarbonil) picolínico a piridin-2-ilmetanamina mediante el procedimiento G. El metil 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil) nicotinato crudo fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 250 mg de ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil) nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil) nicotínico mediante el
 20 procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para

producir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 444.1 (M)⁺.

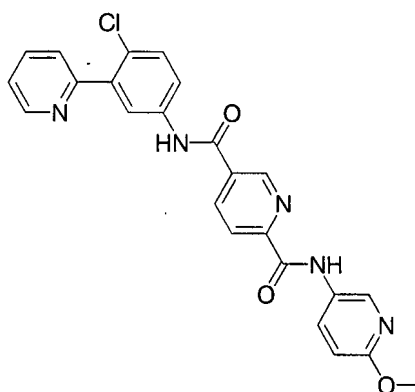
5 Ejemplo 150 N^2 -bencil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida



Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil) picolínico a bencilamina mediante el procedimiento G. El metil 6-(bencilcarbamoil) nicotinato crudo fue
10 hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 300 mg de ácido 6-(bencilcarbamoil) nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 6-(bencilcarbamoil) nicotínico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir N^2 -bencil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 443.1 (M)⁺.

15

Ejemplo 151 N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(6-metoxipiridin-3-il)piridina-2,5-dicarboxamida

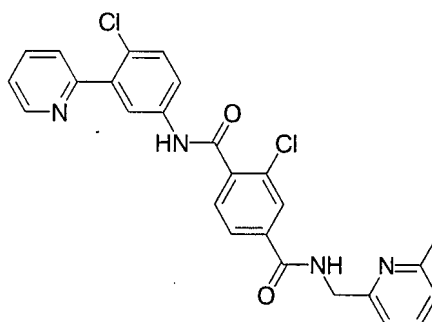


20

Se acoplaron 250 mg de ácido 5-(metoxycarbonil) picolínico a 6-metoxipiridin-3-amina mediante el procedimiento G. El metil 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil) nicotinato crudo fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir 196 mg de ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil) nicotínico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il) anilina a ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil) nicotínico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue recristalizado para producir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(6-metoxipiridin-3-il)piridina-2,5-dicarboxamida pura. MS (Q1) 460 (M)⁺.

10

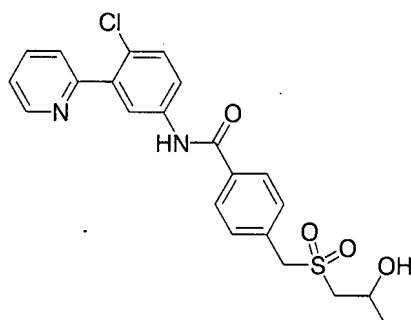
Ejemplo 152 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((6-metilpiridin-2-il)metil)-tereftalamida



Se agregaron por goteo 2.5 mL de diisopropilazodicarboxilato en 1.5mL de THF a una solución de 250 mg de (6-metilpiridin-2-il)metanol, 2.8g de trifenilfosfina y 1.6 g de isoindolina-1,3-diona en THF anhidro a temperatura ambiente. La reacción fue agitada durante 2 horas y monitoreada por TLC. Finalizada, el solvente fue concentrado, el material crudo fue extraído en agua y cloroformo 3 veces y secado sobre sulfato de magnesio. El crudo fue purificado por ISCO Combi-Flash para producir 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona. Se trataron 350 mg de 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona con 440 μ L de hidrazina monohidrato en EtOH y se sometió a reflujo durante varias horas para producir (6-metilpiridin-2-il)metanamina. El crudo (6-metilpiridin-2-il)metanamina fue evaporado y directamente acoplado a 50mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -((6-metilpiridin-2-il)metil) tereftalamida. MS (Q1) 491.1 (M)⁺.

Ejemplo 153 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-hidroxi-
propilsulfonil)metil) benzamida

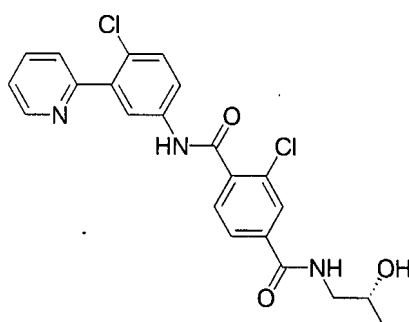
5



Se sometió a una reacción 1 g de metil 4-(bromometil) benzoato con 1-
mercaptopropan-2-ol mediante el procedimiento Q. 1 g de metil 4-((2-
10 hidroxi-propiltio)metil) benzoato fue oxidado con 2g de MCPBA en DCM a -78°C
para formar metil 4-((2-hidroxi-propilsulfonil)metil) benzoato crudo. La reacción fue
evaporada y purificada por ISCO Combi-Flash para producir 567 mg de metil 4-
((2-hidroxi-propilsulfonil)metil) benzoato puro que luego fue hidrolizado mediante el
procedimiento M para producir 328 mg de ácido 4-((2-hidroxi-propilsulfonil)metil)
15 benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((2-
hidroxi-propilsulfonil)metil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto
crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-
il)fenil)-4-((2-hidroxi-propilsulfonil)metil) benzamida. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

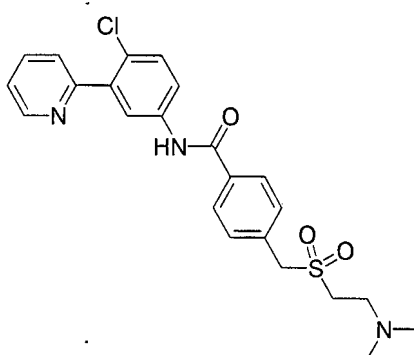
20

Ejemplo 154 (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-propilo)
tereftalamida



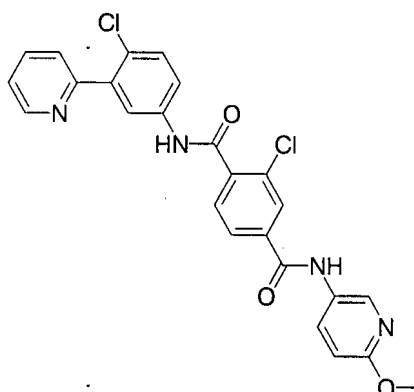
Se acoplaron 100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a (*R*)-2-amino-2-feniletanol mediante el procedimiento G. El producto
5 crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxipropilo) tereftalamida. MS (Q1) 444.3 (M)⁺.

10 Ejemplo 155 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonil)metil)-benzamida



Se acoplaron 500 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(bromometil) benzoico mediante el procedimiento E. Se sometieron a una reacción 170 mg de
15 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida con 2-(dimetilamino)etanotiol clorhidrato mediante el procedimiento Q. Se sometieron a una reacción 140mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etiltio)metil) benzamida cruda con ozono mediante el procedimiento R. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonil)metil) benzamida. MS (Q1)
20 458.3 (M)⁺.

Ejemplo 156 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il) tereftalamida



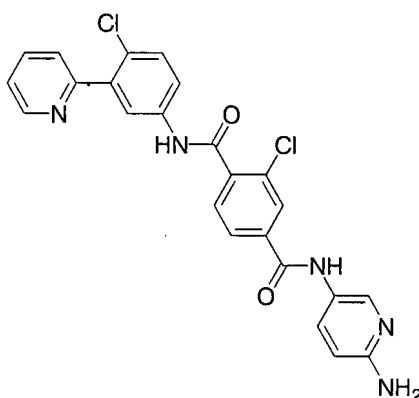
5

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 6-metoxipiridin-3-amina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il) tereftalamida. MS (Q1) 493 (M)⁺.

10

Ejemplo 157 *N*⁴-(6-aminopiridin-3-il)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- tereftalamida

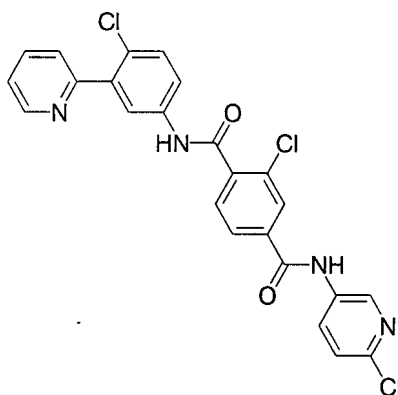
15



Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a piridina-2,5-diamina mediante el procedimiento G. El producto crudo

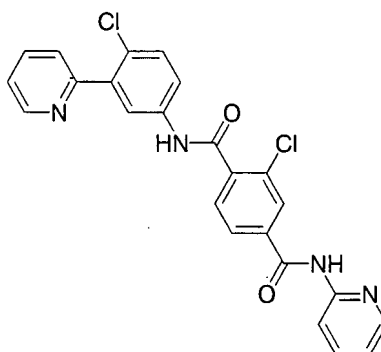
fue purificado en HPLC de fase inversa para producir N^4 -(6-aminopiridin-3-il)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) tereftalamida. MS (Q1) 478 (M)⁺.

5 Ejemplo 158 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-cloropiridin-3-il) tereftalamida



10 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 6-cloropiridin-3-amina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-cloropiridin-3-il) tereftalamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

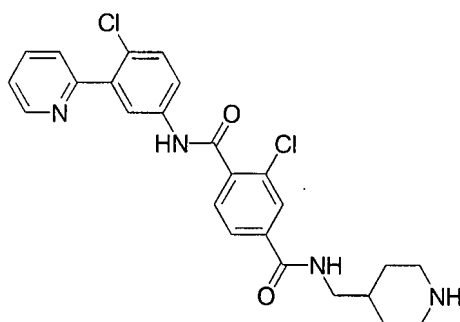
15 Ejemplo 159 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-il) tereftalamida



20 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a piridin-2-amina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue

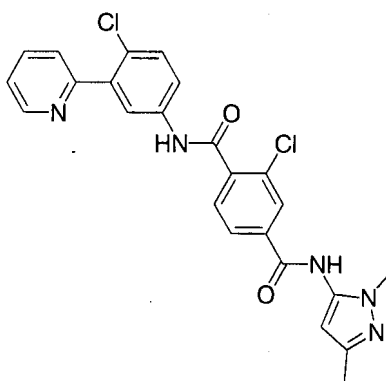
purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-2-il) tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

5 Ejemplo 160 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piperidin-4-ilmetil) tereftalamida



10 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a piperidin-4-ilmetanamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piperidin-4-ilmetil) tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

15 Ejemplo 161 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) tereftalamida

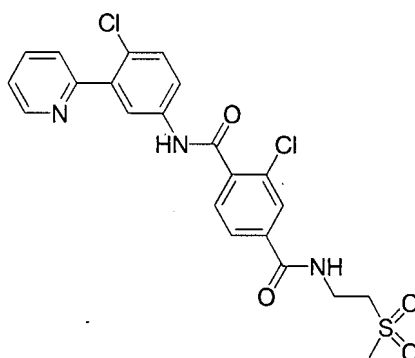


20 Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-amina mediante el procedimiento G. El

producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il) tereftalamida. MS (Q1) 480 (M)⁺.

5

Ejemplo 162 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(metilsulfonil)etil)-tereftalamida

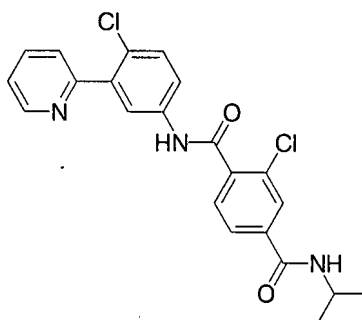


10

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a 2-(metilsulfonil) etanamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(metilsulfonil)etil) tereftalamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

15

Ejemplo 163 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-isopropiltereftalamida

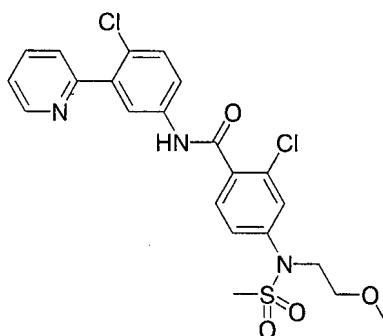


20

Se acoplaron 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzoico a isopropilamina mediante el procedimiento G. El producto crudo fue

purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-isopropiltereftalamida. MS (Q1) 428 (M)⁺.

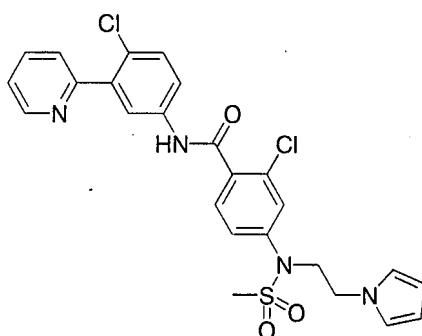
- 5 Ejemplo 164 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)metil-sulfonamido) benzamida



- 10 A 5 g de metil 2-cloro-4-nitrobenzoato en 100 mL de EtOH se agregaron 20 g de cloruro de estaño (II) en porciones. La reacción fue calentada a 55°C y monitoreada por TLC hasta completar. El solvente fue concentrado y la extracción fue ejecutada en acetato de etilo y agua con TEA para reducir las emulsiones. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir 3.9 g de metil 4-amino-2-clorobenzoato.
- 15 1 g de metil 4-amino-2-clorobenzoato fue enfriado a 0°C en DCM con 485 µL de piridina antes de agregar por goteo metanosulfonil cloruro. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. El solvente fue concentrado y el material crudo fue disuelto en acetato de etilo y extraído con una solución de bicarbonato saturada y luego solución salina. El material crudo fue
- 20 secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado para producir 1.54 g de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato. Se agregaron 107 µL de 1-bromo-2-metoxietano y 556 mg de carbonato de cesio a 150 mg de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato en DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo dos veces con
- 25 bicarbonato saturado y una vez con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido) benzoato. 182 mg de metil 2-cloro-4-(*N*-(2-

metoxietil)metilsulfonamido) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir 169 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido) benzoico crudo. Se acoplaron 65 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 494 (M)⁺.

10 Ejemplo 165 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida

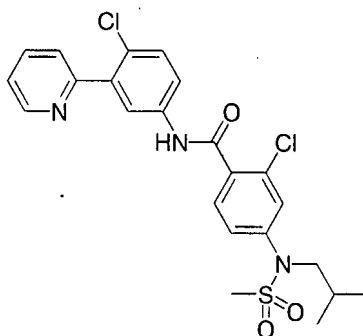


15 Se agregaron 200 μ L de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrol y 556 mg de carbonato de cesio a 150 mg de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato en DMF y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo dos veces con bicarbonato saturado y una vez con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato. 230 mg de metil 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir 221 mg de ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoico crudo.

25 Se acoplaron 64 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 4-(*N*-(2-(1*H*-

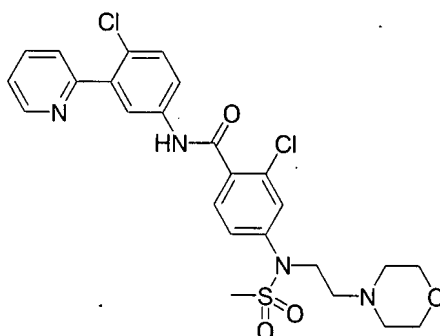
pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida.
MS (Q1) 529 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 166 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)-benzamida



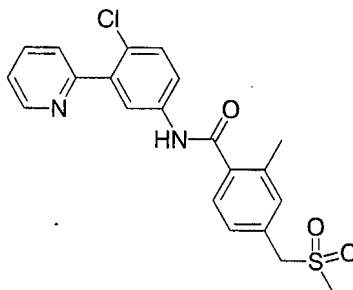
- 10 Se agregaron 175 μ L de 1-yodo-2-metilpropano y 740 mg de carbonato de cesio a 200 mg de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato en 2 mL de DMF y se agitó en el microondas a 140°C por espacio de 30 minutos. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada en ISCO Combi-Flash para producir
- 15 metil 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido) benzoato. 120 mg de metil 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir 110 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido) benzoico crudo. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido) benzoico
- 20 mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

- 25 Ejemplo 167 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzamida



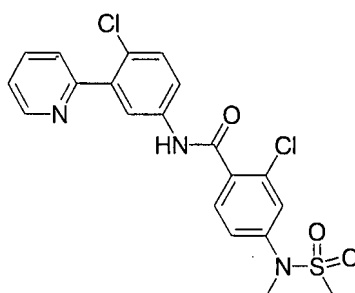
Se agregaron 1.2 g de 4-(2-cloroetil) morfolina y 2.5 g de carbonato de cesio a 334 mg de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato en 7 mL de DMF y se agitó en el microondas a 150°C por espacio de 30 minutos. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo dos veces con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada para producir metil 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzoato crudo. 476 mg de metil 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M y purificados por HPLC de fase inversa para producir 460 mg de ácido 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzoico crudo. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 549 (M)⁺.

Ejemplo 168 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



410 mg de dimetil 2-metilttereftalato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M y purificados por ISCO Combi-Flash para obtener ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico. Se enfriaron 255 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzoico a 0°C en 2 mL de THF antes de agregar por goteo una solución de 2.6 mL de 1M complejo BH₃-THF en THF. El baño de hielo fue subsecuentemente removido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta alcanzar ~50% por TLC. La reacción was re-enfriada a 0°C y otros 2.6 mL de BH₃-THF fueron agregados por goteo antes de remover el baño de hielo. Ante la finalización, la reacción fue re-enfriada a 0°C y apagada con 3N HCl por goteo. La capa acuosa fue extraída 2 veces con acetato de etilo y la capa orgánica luego fue extraída una vez con solución de bicarbonato y solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato. Se enfriaron 220 mg de metil 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato a 0°C en 5 mL de DCM antes de agregar 260 mg de trifenilfosfina y 395 mg de NBS. La reacción fue concentrada y purificada directamente mediante ISCO Combi-Flash para producir metil 4-(bromometil)-2-metilbenzoato puro. Se sometieron a una reacción 255 mg de metil 4-(bromometil)-2-metilbenzoato mediante el procedimiento O para producir metil 2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzoato. Luego se hidrolizaron 250 mg de metil 2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzoato calentando a 45°C por espacio de 1 hora mediante el procedimiento M para producir ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzoico. Se acoplaron 202 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

Ejemplo 169 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetil-sulfonamido) benzamida

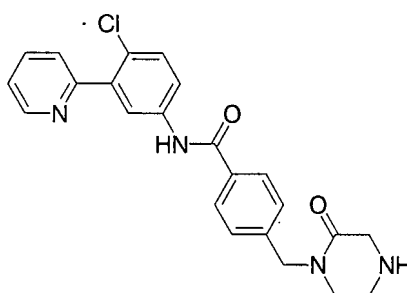


Se agregaron 78 μ L de yodometano y 447 mg de carbonato de cesio a 300 mg de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato en 3 mL de DMF y se agitó a temperatura ambiente por espacio de 16 horas. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo dos veces con bicarbonato saturado y una vez con solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoato crudo. 295 mg de metil 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir 249 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoico.

Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

Ejemplo 170 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida

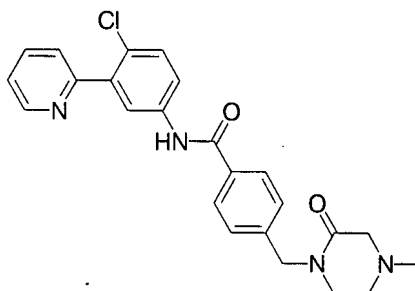
20



Se sometieron a una reacción 500 mg de metil 4-(bromometil) benzoato con 480 mg de *tert*-butil 3-oxopiperazina-1-carboxilato y 1 g de carbonato de cesio en 9 mL

de DMF a 45°C. Ante la finalización, la reacción fue extraída en acetato de etilo, 2 veces en bicarbonato saturado, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir *tert*-butilo 4-(4-(metoxycarbonil)bencil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato. 613 mg de *tert*-butilo 4-(4-(metoxycarbonil)bencil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil) benzoico. Se acoplaron 200 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue extraído dos veces con bicarbonato saturado en acetato de etilo, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado para producir *tert*-butil 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil) bencil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato crudo. Luego se agregó 4N HCl al *tert*-butil 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato crudo y se concentró para producir the sal HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida. La reacción fue purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida pura. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

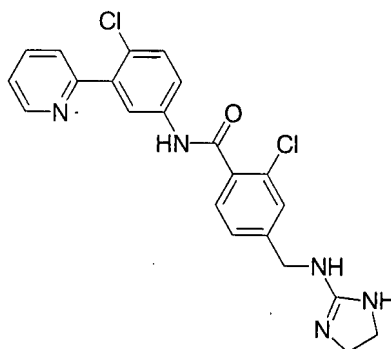
Ejemplo 171 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida



A 200 mg de la sal HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida se agregaron 55 mg de paraformaldehído y 185 mg de triacetoxi borohidruro de sodio en 1 mL de 2% AcOH en DMF. Luego de la finalización, la reacción es extraída una vez con bicarbonato y solución salina en acetato de etilo, secada sobre sulfato de magnesio, concentrada y purificada por

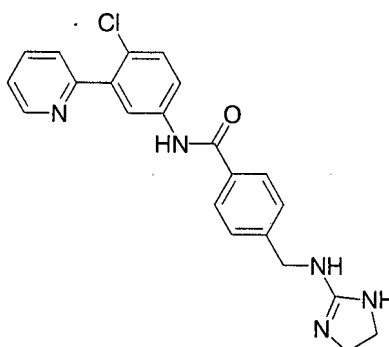
HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil) benzamida pura. MS (Q1) 435.3 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 172 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil) benzamida



- 10 Se sometieron a una reacción 100 mg de la sal HCl cruda de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida con 72 mg de 1-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol y 100 μ L de DIPEA en 500 μ L de DMF en el microondas a 150°C por espacio de 5 minutos. El producto crudo fue concentrado hasta secarse y purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil) benzamida. MS (Q1) 440 (M)⁺.

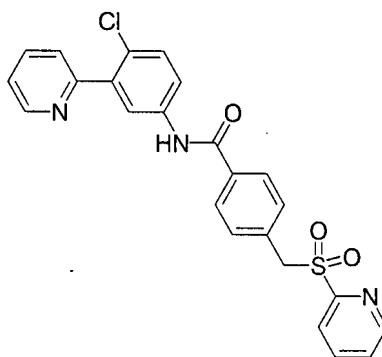
- 20 Ejemplo 173 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil) benzamida



Se sometieron a una reacción 100 mg de la sal HCl cruda de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida con 80 mg de 1-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol y 110 μ L de DIPEA en 1 mL de DMF en el microondas a 150°C por espacio de 5 minutos. El producto crudo fue concentrado hasta secarse y purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil) benzamida. MS (Q1) 406 (M)⁺.

10

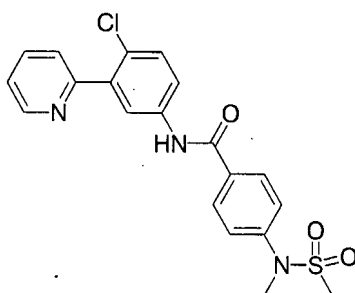
Ejemplo 174 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzamida



Se sometieron a una reacción 500 mg de metil 4-(bromometil) benzoato con piridina-2-tiol mediante el procedimiento Q. 260 mg de metil 4-((piridin-2-iltio)metil) benzoato fueron reaccionados mediante el procedimiento R para producir metil 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzoato. 275 mg de metil 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piridin-2-ilsulfonil)metil) benzamida pura. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

25

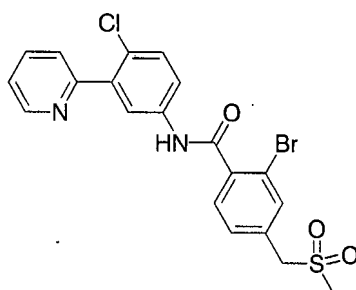
Ejemplo 175 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzamida



Se enfriaron 500 mg de metil 4-(metilamino) benzoato a 0°C en DCM con 270 µL de piridina antes de agregar por goteo 260 µL metanosulfonil cloruro. La reacción
5 se dejó calentar a temperatura ambiente y fue agitada durante la noche. El solvente fue concentrado y el material crudo fue disuelto en acetato de etilo y extraído con 0.1N solución de NaOH dos veces. El material crudo fue secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado para producir metil 4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoato. 698 mg de metil 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)
10 benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido) benzamida pura. MS (Q1)
15 416.3 (M)⁺.

Ejemplo 176 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida

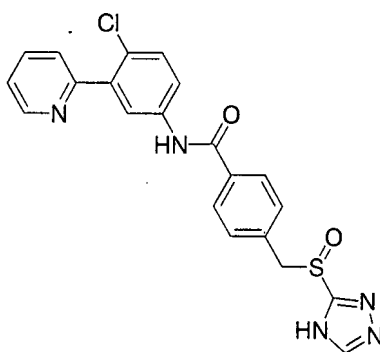
20



Se bromaron 1.2 g de ácido 2-bromo-4-metilbenzoico mediante el procedimiento N. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 160 mg de ácido 2-

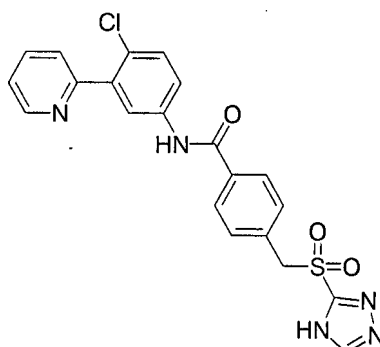
bromo-4-(bromometil) benzoico mediante el procedimiento E. Se sometieron a una reacción 213 mg de 2-bromo-4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida mediante el procedimiento O para producir 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida que fue purificada por HPLC de fase inversa para obtener 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida pura. MS (Q1) 481.2 (M)⁺.

Ejemplo 177 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



Se sometieron a una reacción 500 mg de metil 4-(bromometil) benzoato con 4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol mediante el procedimiento Q. Luego se sometieron a una reacción 542 mg de metil 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil) benzoato mediante el procedimiento R para producir una mezcla aproximadamente a 1:9 de metil 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoato y metil 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoato. La mezcla de 467 mg fue hidrolizada mediante el procedimiento M para producir ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico. Se acoplaron 107 mg de la mezcla de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. La mezcla fue separada en HPLC de fase inversa para producir 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 438.1 (M)⁺.

Ejemplo 178 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-benzamida



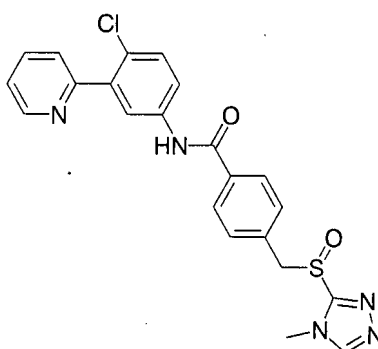
5

Se acoplaron 107 mg de una mezcla de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico y ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. La mezcla fue separada en HPLC de fase inversa para producir 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 454.3 (M)⁺.

10

Ejemplo 179 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzamida

15

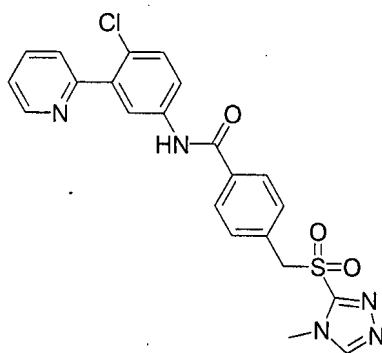


Se sometieron a una reacción 500 mg de metil 4-(bromometil) benzoato con 4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol mediante el procedimiento Q. Luego se sometieron a una reacción 804 mg de metil 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil) benzoato

20

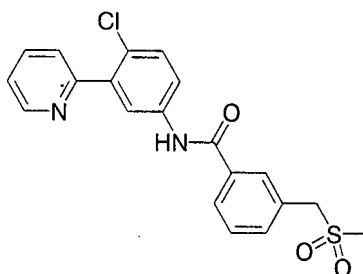
mediante el procedimiento R para producir una mezcla aproximadamente a 1:9 de metil 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinilo)metil) benzoato y metil 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoato. La mezcla de 740 mg fue hidrolizada mediante el procedimiento M para producir ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinilo)metil) benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico. Se acoplaron 114 mg de la mezcla de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinilo)metil) benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. La mezcla fue separada en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinilo)metil) benzamida. MS (Q1) 452.3 (M)⁺.

Ejemplo 180 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)-metil) benzamida



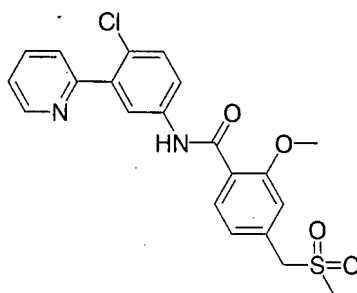
Se acoplaron 114 mg de la mezcla de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinilo)metil) benzoico y ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzoico a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina mediante el procedimiento G. La mezcla fue separada en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil) benzamida. MS (Q1) 468.1 (M)⁺.

Ejemplo 181 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonilmetil) benzamida



Se sometieron a una reacción 300 mg de metil 3-(bromometil) benzoato mediante
5 el procedimiento O para producir metil 3-(metilsulfonilmetil) benzoato. Se
sometieron a una reacción 230 mg de metil 3-(metilsulfonilmetil) benzoato
mediante el procedimiento M para producir ácido 3-(metilsulfonilmetil) benzoico.
Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 3-(metilsulfonilmetil)
benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por
10 HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-
(metilsulfonilmetil) benzamida pura. MS (Q1) 401 (M)⁺.

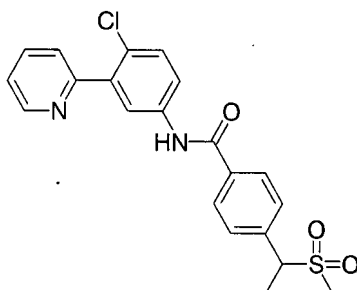
Ejemplo 182 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)
15 benzamida



Se bromaron 900 mg de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico mediante el
20 procedimiento N para obtener ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzoico. Se
acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 132 mg de ácido 4-
(bromometil)-2-metoxibenzoico mediante el procedimiento E. Se sometieron a
una reacción 211 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-
metoxibenzamida mediante el procedimiento O y se purificó por HPLC de fase

inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida pura. MS (Q1) 431 (M)⁺.

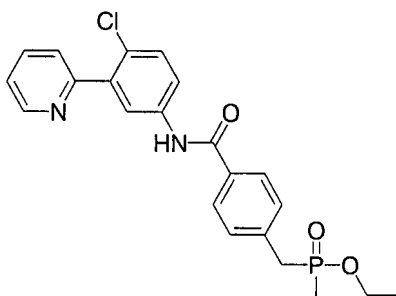
5 Ejemplo 183 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-(metilsulfonil)etil) benzamida



10 Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 93 mg de ácido 4-(1-bromoetil) benzoico mediante el procedimiento E. Se sometieron a una reacción 153 mg de 4-(1-bromoetil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida mediante el procedimiento O y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-(metilsulfonil)etil) benzamida pura. MS (Q1) 415.3 (M)⁺.

15

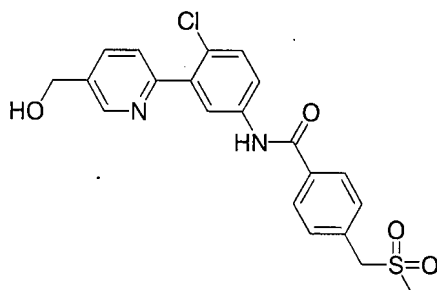
Ejemplo 184 etilo 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil(metil)fosfinato



20 Se sometieron a una reacción 90 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida con 45 µL de dietil metilfosfonita en el microondas a 120°C por espacio de 5 minutos. La reacción fue evaporada hasta secarse y purificada por

HPLC de fase inversa para producir etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)bencil(metil)fosfinato puro. MS (Q1) 429 (M)⁺.

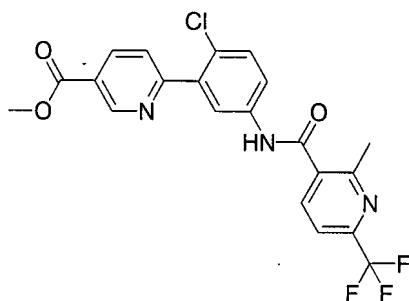
- 5 Ejemplo 185 *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil-metil)benzamida



- 10 Se sometieron a una reacción 75 mL de (5-metilpiridin-2-il)zinc(II) bromuro con 4 g de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno mediante el procedimiento B. A 935 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-5-metilpiridina . en 5 mL de ácido sulfúrico se agregaron lentamente 2.25 g de óxido de cromo (III) y la reacción fue agitada durante varias horas a temperatura ambiente hasta completar. Se agregó agua helada para
- 15 diluir la reacción y la capa acuosa fue extraída 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para producir ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil) nicotínico. 704 mg de ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil) nicotínico fueron esterificados con 3.1 mL de 4N HCl en dioxano en 20 mL de MeOH. La reacción fue concentrada y sometida a un
- 20 tratamiento básico, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 6-(2-cloro-5-nitrofenil) nicotinato. 681 mg de metil 6-(2-cloro-5-nitrofenil) nicotinato fueron tratados con 2.1 g de cloruro de estaño (II) y 1 mL de HCl en 25 mL de EtOH. Ante la finalización, el EtOH fue concentrado y la reacción fue extraída con acetato de etilo y agua con TEA para reducir las
- 25 emulsiones. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 6-(5-amino-2-clorofenil) nicotinato crudo. Se acoplaron 296 mg de metil 6-(5-amino-2-clorofenil) nicotinato a 266 mg de ácido 4-(metilsulfonilmetil) benzoico mediante el procedimiento G. A 518 mg de metil 6-

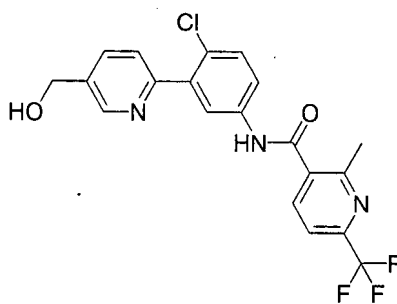
(2-cloro-5-(4-(metilsulfonilmetil)benzamido)fenil) nicotinato a 0°C en 20 mL de EtOH se agregaron lentamente 640 mg de borohidruro de sodio. La reacción fue subsecuentemente sometida a reflujo 1 hora hasta completar, extinguida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 431.1 (M)⁺.

10 Ejemplo 186 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil) nicotinato



200 mg de metil 6-(5-amino-2-clorofenil) nicotinato fueron tratados con 255 µL de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil cloruro mediante el procedimiento D y purificados por HPLC de fase inversa para producir 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil) nicotinato puro. MS (Q1) 450 (M)⁺.

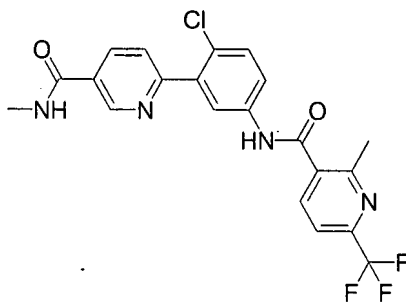
20 Ejemplo 187 *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



A 110 mg de metil 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil) nicotinato a 0°C en 5 mL de EtOH se agregaron lentamente 148 mg de borohidruro de sodio. La reacción fue subsecuentemente sometida a reflujo 1 hora hasta completar, extinguida con agua y extraída con acetato de etilo. La
5 capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida pura. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

10

Ejemplo 188 *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida

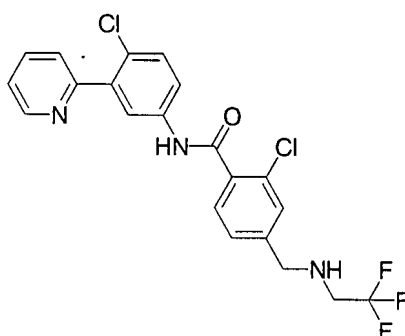


15

Se hidrolizaron 120 mg de 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil) nicotinato mediante el procedimiento M. Se acoplaron 112 mg de ácido 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil) nicotínico a metilamina clorhidrato mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa
20 para producir *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida pura. MS (Q1) 449 (M)⁺.

Ejemplo 189 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil) benzamida.

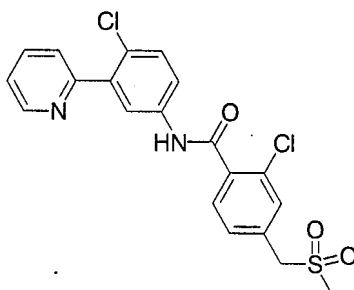
25



A 24.9 g de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil) benzoico y 2 mL de ácido sulfúrico en 350 mL de DCM se agregó gas de isobutileno a -78°C hasta saturar el solvente y se destapó con cuidado. Se dejaron transcurrir varios días a temperatura ambiente y se reenfrío -78°C antes de retirar la tapa. Se concentra el solvente, extrae con acetato de etilo y bicarbonato, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y concentra para producir 31.4 g de 1-*tert*-butil 4-metil 2-clorotereftalato. 3.35 g de 1-*tert*-butilo 4-metil 2-clorotereftalato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M. 2.5 g de ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-clorobenzoico fueron enfriados a 0°C en 25 mL de THF antes de agregar una solución de 19.5 mL de complejo 1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ en THF por goteo. El baño de hielo fue subsecuentemente removido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta completarla en $\sim 50\%$ por TLC. La reacción es re-enfriada a 0°C y se agregan otros 19.5 mL de $\text{BH}_3\text{-THF}$ por goteo antes de remover el baño de hielo. Ante la finalización, la reacción es re-enfriada a 0°C y extinguida con 3N HCl por goteo. La capa acuosa fue extraída dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica luego fue extraída una vez con solución de bicarbonato y solución salina, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir *tert*-butil 2-cloro-4-(hidroximetil) benzoato. 564 mg de *tert*-butil 2-cloro-4-(hidroximetil) benzoato fueron enfriados a 0°C en 5 mL de DCM antes de agregar 665 mg de trifenilfosfina y 417 mg de NBS. La reacción fue concentrada y purificada directamente mediante ISCO Combi-Flash para producir *tert*-butil 2-cloro-4-(hidroximetil) benzoato puro. Se sometieron a una reacción 147 mg de *tert*-butil 4-(bromometil)-2-clorobenzoato con 2,2,2-trifluoroetanamina en DMSO mediante el procedimiento P. Se trataron 141 mg de *tert*-butil 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil) benzoato con 4N HCl en Dioxano a 45°C y concentrados

para producir ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil) benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 75 mg de ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-
5 (4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil) benzamida pura. MS (Q1) 454.6 (M)⁺.

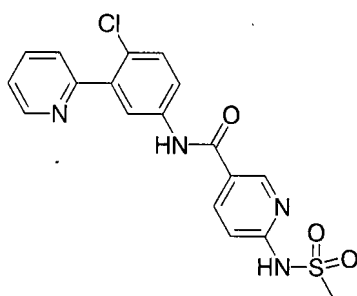
Ejemplo 190 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



10

Se sometieron a una reacción 3.01 g de *tert*-butilo 4-(bromometil)-2-clorobenzoato mediante el procedimiento O para producir *tert*-butil 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil) benzoato. 1.2 g de *tert*-butil 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil) benzoato fueron tratados
15 con 10 mL de 4N HCl en Dioxano a 45°C y concentrados a la finalización para producir ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil) benzoico crudo. Se acoplaron 775 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 1 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-
20 (metilsulfonilmetil) benzamida pura. MS (Q1) 435 (M)⁺.

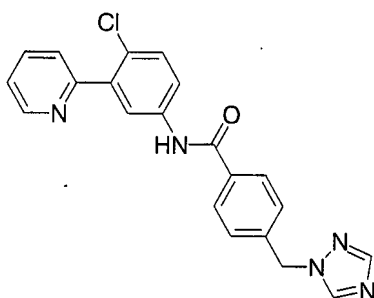
Ejemplo 191 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonamido) nicotinamida



Se sometieron a una reacción 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida con metanosulfonamida y 108 μ L de 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafósforina mediante el procedimiento F. La reacción
 5 cruda fue concentrada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonamido) nicotinamida pura. MS (Q1) 403 (M)⁺.

10

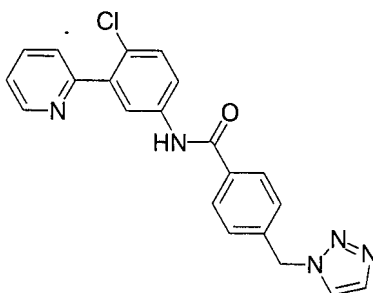
Ejemplo 192 4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



15

Se acoplaron 88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida a 45 mg de 1*H*-1,2,4-triazol mediante el procedimiento P. La reacción fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1)
 20 390 (M)⁺.

Ejemplo 193 4-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida

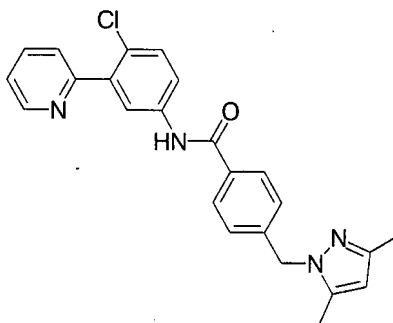


5

Se acoplaron 88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida a 40 μ L de 1*H*-1,2,3-triazol mediante el procedimiento P. La reacción fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 390.1 (M)⁺.

10

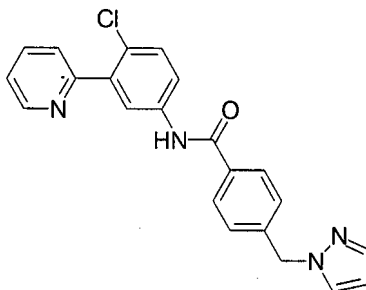
Ejemplo 194 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil) benzamida



15

Se acoplaron 70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida a 50 mg de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol mediante el procedimiento P. La reacción fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil) benzamida. MS (Q1) 417.3 (M)⁺.

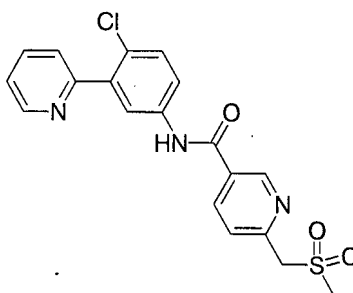
20

Ejemplo 195 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida

5

Se acoplaron 70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida 36 mg de 1*H*-pirazol mediante el procedimiento P. La reacción fue evaporada hasta secarse y purificada por HPLC de fase inversa para producir 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 389.3 (M)⁺.

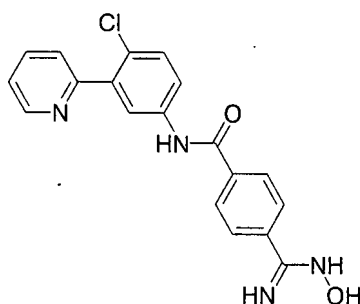
10

Ejemplo 196 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonilmetil) nicotinamida

15

Se bromaron 1.2 g de ácido 6-metilnicotínico mediante el procedimiento N para producir ácido 6-(bromometil) nicotínico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 87 mg de ácido 6-(bromometil) nicotínico mediante el procedimiento E. 145 mg de 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento O y purificados por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonilmetil) nicotinamida pura. MS (Q1) 402 (M)⁺.

20

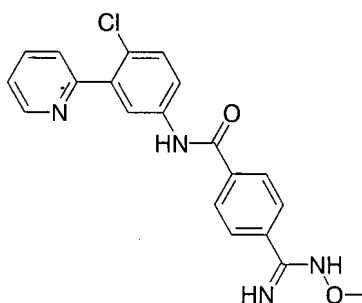
Ejemplo 197 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil) benzamida

5

Se acoplaron 240 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 207 mg de ácido 4-cianobenzoico mediante el procedimiento G. A 445 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida y 2.5 mL de DIPEA en 10 mL de EtOH se agregaron 793 mg de hidroxilamina clorhidrato y se calentó a 60°C hasta finalizar la reacción.

10 Luego el solvente fue evaporado, se extrajo dos veces con agua en acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, filtró y concentró. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil) benzamida pura. MS (Q1) 367.4 (M)⁺.

15

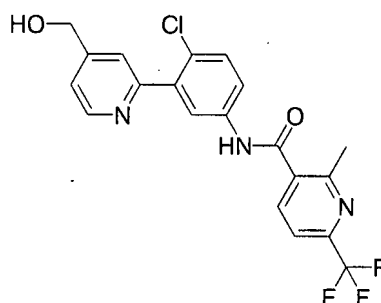
Ejemplo 198 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxycarbamimidoil) benzamida

20 Se enfriaron 100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil) benzamida a 0°C en 1.5 mL de Dioxano. Se agregaron lentamente 5 mL de 2N NaOH luego de lo cual se agregaron por goteo 33 µL de dimetilsulfato. El baño de hielo fue retirado y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por espacio de

1 hora. La reacción fue subsecuentemente evaporada y extraída con agua dos veces en acetato de etilo, secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxycarbamimidoil) benzamida pura. MS (Q1) 381 (M)⁺.

5

Ejemplo 199 *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



10

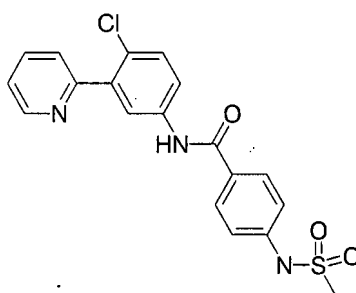
Se sometieron a una reacción 75 mL de (4-metilpiridin-2-il)zinc(II) bromuro con 4 g de 1-cloro-2-yodo-4-nitrobenceno mediante el procedimiento B. A 300 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-4-metilpiridina en 1.5 mL de ácido sulfúrico se agregaron lentamente 362 mg de óxido de cromo (III) y la reacción fue agitada durante varias horas a temperatura ambiente hasta completar. Se agregó agua helada para diluir la reacción y la capa acuosa fue extraída 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y concentradas para producir ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico. Se esterificaron 300 mg de ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico con 750 µL de 4N HCl en Dioxano en 10 mL de MeOH a 55°C por espacio de 16 horas. La reacción fue concentrada y sometida a un tratamiento básico, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 2-(2-cloro-5-nitrofenil) isonicotinato. 259 mg de metil 2-(2-cloro-5-nitrofenil)iso nicotinato fueron tratados con 200 mg de cloruro de estaño (II) y 500 µL de HCl en 10 mL de EtOH. Ante la finalización, EtOH fue concentrado y la reacción fue extraída con acetato de etilo y agua con TEA para reducir las emulsiones. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil

20

25

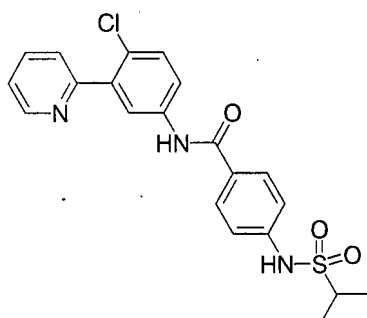
2-(5-amino-2-clorofenil)isonicotinato crudo. 240 mg de metil metil 2-(5-amino-2-clorofenil)iso nicotinato fueron tratados con 204 μ L de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil cloruro mediante el procedimiento D. A 100 mg de metil 2-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)iso nicotinato a 0°C en 5 mL de EtOH se agregaron lentamente 135 mg de borohidruro de sodio. La reacción fue subsecuentemente sometida a reflujo 1 hora hasta completar, extinguida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, concentrada y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida pura. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

Ejemplo 200 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamida) benzamida



15

Se acoplaron 300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 270 mg de ácido 4-nitrobenzoico mediante el procedimiento G. A 520 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-nitrobenzamida en 2.5 mL de HCl en 10 mL de EtOH se agregaron 1.3 g de cloruro de estaño (II) y se agitó a 55°C. Ante la finalización, la reacción fue concentrada y extraída con acetato de etilo en agua con TEA para reducir las emulsiones. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. 100 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida fueron sometidos a una reacción con 30 μ L de metanosulfonil cloruro y 90 μ L DIPEA en 500 μ L DCM. La mezcla de reacción fue evaporada, sometida a un tratamiento básico y purificada por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamida) benzamida. MS (Q1) 402 (M)⁺.

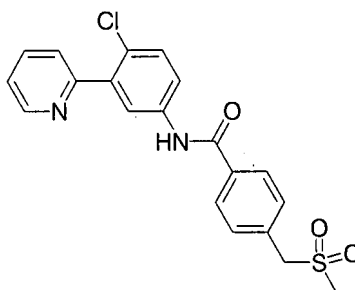
Ejemplo 201 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-metiletilsulfonamido) benzamida

5

Se sometieron a una reacción 151 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida con 105 µL de propano-2-sulfonil cloruro y 205 µL DIPEA en 500 µL DCM. La mezcla de reacción fue evaporada, sometida a condiciones de
10 tratamiento básicas y purificada por HPLC de fase inversa para obtener *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-metiletilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

Ejemplo 202 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida

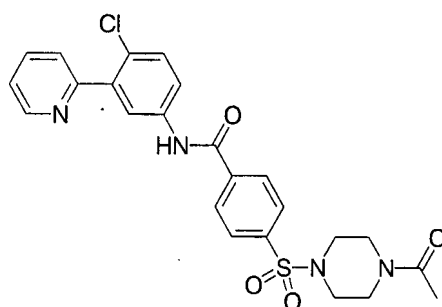
15



Se sometieron a una reacción 1 g de metil 4-(bromometil) benzoato mediante el procedimiento O. 2.77 g de metil 4-(metilsulfonilmetil) benzoato fueron
20 hidrolizados mediante el procedimiento M. 1g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fue acoplado a 1.15 g de ácido 4-(metilsulfonilmetil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue sometido a un tratamiento básico y

recristalizado con 1:1 isopropilacetato y éter para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

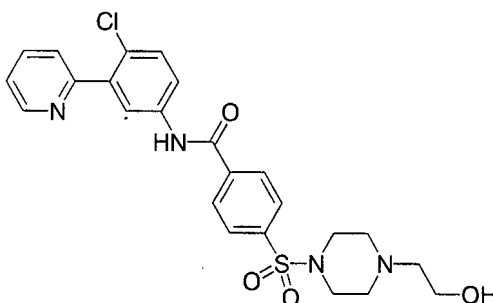
- 5 Ejemplo 203 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



- 10 Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 646 μ L de 1-(piperazin-1-il)etanona mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 499.4 (M)⁺.

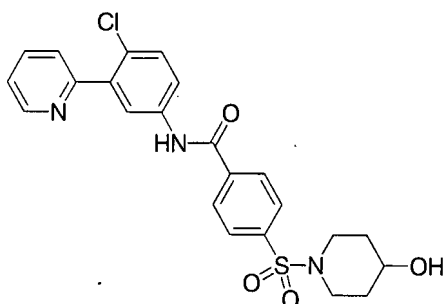
Ejemplo 204 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilsulfonil) benzamida

20



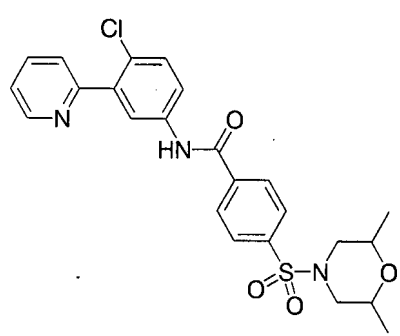
Se sometieron a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 615 μ L de 2-(piperazin-1-il)etanol mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-(4-(3-hidroxipropilo)piperazin-1-ilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 501.3 (M)⁺.

Ejemplo 205 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil) benzamida



Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 506 μ L de piperidin-4-ol mediante el procedimiento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fueron acoplados a 114 mg de ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 472.3 (M)⁺.

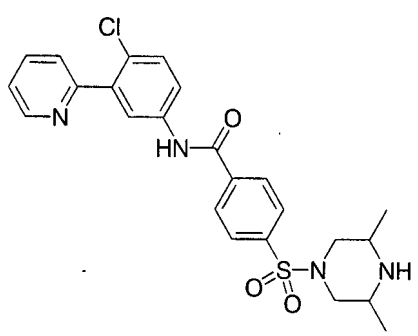
Ejemplo 206 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonil) benzamida



Se sometieron a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl) benzoico con 616 μ L de 2,6-dimetilmorfolina mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 120 mg de ácido 4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonyl) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinosulfonyl) benzamida. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

10

Ejemplo 207 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl) benzamida

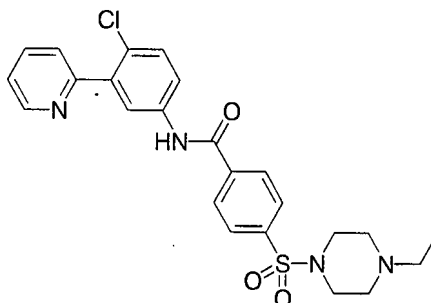


15

Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonyl) benzoico con 570 mg de 2,6-dimetilpiperazina mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 119 mg de ácido 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonyl) benzamida. MS (Q1) 485.4 (M)⁺.

20

Ejemplo 208 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil) benzamida

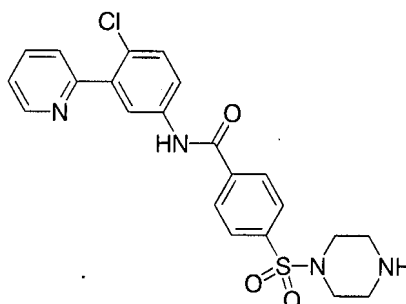


5

Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 570 mg de 1-etilpiperazina mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil). MS (Q1) 485 (M)⁺.

10

Ejemplo 209 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilsulfonil) benzamida



15

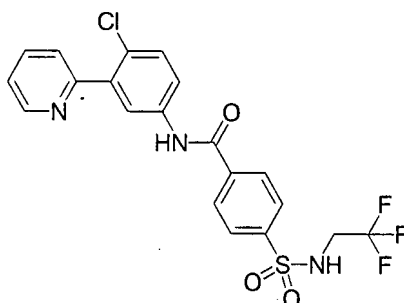
Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 931 mg de *tert*-butil piperazina-1-carboxilato mediante el procedimiento H. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 150 mg de ácido 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-ilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue sometido a condiciones de tratamiento básicas, tratado con TFA para remover el grupo Boc y purificado por HPLC de fase inversa para

20

producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 457.1 (M)⁺.

Ejemplo 210 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)

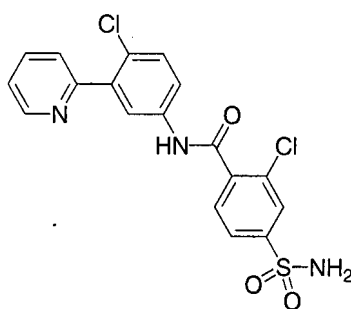
5 benzamida



Se sometió a una reacción 1 g de ácido 4-(clorosulfonil) benzoico con 500 µL de
10 2,2,2-trifluoroetanamina mediante el procedimiento H. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 92 mg de ácido 4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil) benzoico mediante el procedimiento G y se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil) benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

15

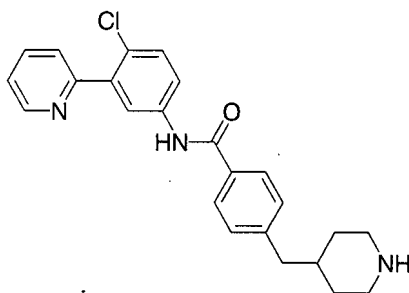
Ejemplo 211 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida



20 Una solución de 818 mg de nitrito de sodio en 13 mL de agua se agregó por goteo a una solución de 2g de metil 4-amino-2-clorobenzoato en 5 mL de HCl y 15 mL de AcOH a 0°C. La reacción fue removida del baño de hielo y agitado a temperatura ambiente por espacio de 15 minutos. Simultáneamente una solución

de 460 mg de cloruro de cobre II dihidrato en 1 mL de agua se agregó a una solución de gas dióxido de azufre saturada en 10 mL de AcOH a 0°C. La solución enfriada conteniendo cloruro de cobre II y gas dióxido de azufre fue lentamente agregada a la solución inicial re-enfriada que contiene nitrito de sodio. La
5 reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada hasta que el gas ya no evolucionó. La reacción fue filtrada por celita y vertida en un vaso de agua helada bajo agitación hasta lograr un sólido amarillo-anaranjado. La solución de agua helada fue filtrada a través de un embudo Buchner para colectar el precipitado de metil 2-cloro-4-(clorosulfonil) benzoato y se procedió a secar durante 24 horas
10 bajo vacío. Se agregó 1g de metil 2-cloro-4-(clorosulfonil) benzoato a una solución de 2 mL de solución de Ammonia 2M en MeOH y 970 µL DIPEA en 5 mL MeOH. Ante la finalización, la reacción fue concentrada, extraída dos veces con bicarbonato saturado, secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada para producir metil 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato. Se hidrolizaron 777 mg de metil
15 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato mediante el procedimiento M para producir ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico crudo. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 91 mg de ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzoico crudo mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida. MS (Q1) 422
20 (M)⁺.

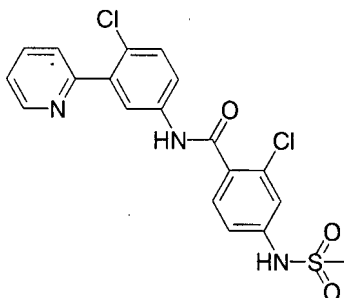
Ejemplo 212 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetil) benzamida



25 Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 125 mg de ácido 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue tratado con 4N HCl en Dioxano, evaporado y purificado por

HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetil) benzamida. MS (Q1) 406.1 (M)⁺.

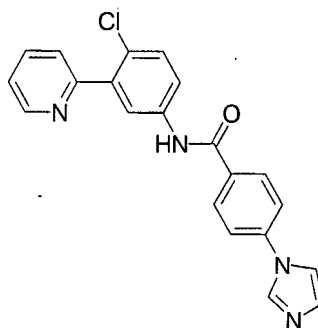
- 5 Ejemplo 213 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonamido) benzamida



- 10 Se hidrolizaron 4.2 g de metil 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoato mediante el procedimiento M. Se acopló 1 g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 1.35 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonamido) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonamido) benzamida. MS (Q1) 436.1 (M)⁺.

15

Ejemplo 214 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il) benzamida

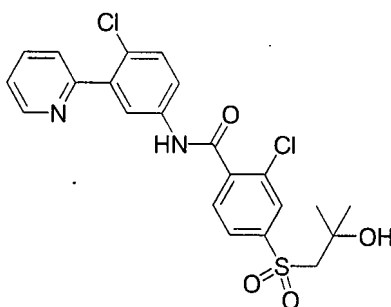


20

Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a 78 mg de ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il) benzoico mediante el procedimiento G. El producto crudo fue

purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il) benzamida. MS (Q1) 375.3 (M)⁺.

5 Ejemplo 215 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)- benzamida

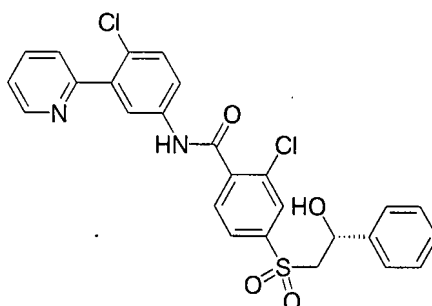


Se disolvieron 8 g de metil 4-amino-2-clorobenzoato en 16 mL de MeOH, 8 mL de
 10 H₂O y 8 mL de ácido clorhídrico concentrado y luego se enfrió a 0 °C. Una
 solución de 3.9 g de nitrito de sodio en 15 mL de H₂O fue agregada por goteo
 durante 30 minutos. La reacción fue agitada a 0 °C por espacio de una hora más.
 La mezcla de diazonación fría fue agregada a una solución de 13.8 g de etil
 15 xantato de potasio en 10 mL de H₂O a 50~60 °C. La reacción fue calentada a 65
 °C por espacio de 2h y monitoreada por TLC hasta completar. La mezcla fue
 enfriada a 25 °C y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos
 combinados fueron lavados con solución salina, secados (MgSO₄), y
 concentrados. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% acetato de
 etilo/hexano) para obtener metil 2-cloro-4-(etoxicarbonotioyltio) benzoato. Una
 20 solución de 2.6 g de hidróxido de sodio en 20 mL de H₂O se agregaron a 5.9 g de
 metil 2-cloro-4-(etoxicarbonotioiltio) benzoato en 40 mL de EtOH La mezcla de
 reacción fue calentada a 70 °C por espacio de 1h. Ante la finalización, la mezcla
 fue enfriada a 25 °C, y luego acidificada a pH 3 mediante la adición de 10 N HCl.
 El sólido fue filtrado y lavado con H₂O para producir ácido 2-cloro-4-
 25 mercaptobenzonico. Se sometieron a reflujo 3.8 g de ácido 2-cloro-4-
 mercaptobenzonico en 40 mL de 5% ácido sulfúrico-metanol bajo una atmósfera
 de nitrógeno durante 3h. Luego de la concentración de la mezcla de reacción, se
 agregaron 10 mL de H₂O y la mezcla resultante fue alcalinizada con hidrógeno

carbonato de sodio, y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada (MgSO_4), y evaporada para producir metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato. Se sometieron a una reacción 80 mg de óxido de isobutileno con metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio) benzoato. 190 mg de metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio) benzoico. Se sometieron a una reacción 160 mg de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 479.1 (M)⁺.

15

Ejemplo 216 (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzamida



20

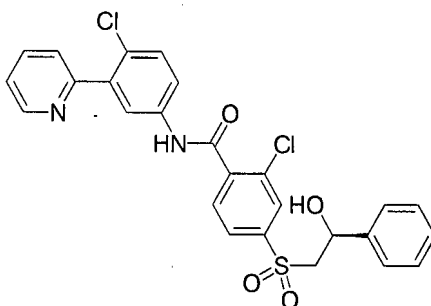
Se sometieron a una reacción 150 mg de (*R*)-óxido de estireno con metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (*R*)-metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoato. Se hidrolizaron 190 mg de (*R*)-metil-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoato mediante el procedimiento M para producir ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoico. Se sometieron a una reacción 170 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (*R*)-2-

25

cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 527.2 (M)⁺.

5

Ejemplo 217 (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzamida

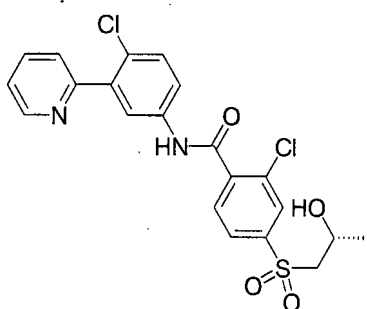


10

Se sometieron a una reacción 119 mg de (*S*)-óxido de estireno con metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (*S*)-metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoato. 230 mg de (*S*)-metil-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoico. Se sometieron a una reacción 180 mg de ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 527.0 (M)⁺.

25

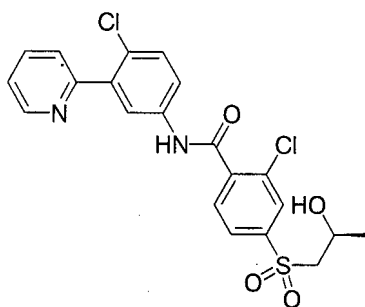
Ejemplo 218 (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)-benzamida



Se sometieron a una reacción 140 mg de (*R*)-óxido de propileno con metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (*R*)-metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-
5 4-(2-hidroxi-*propil*tio) benzoato. 435 mg de (*R*)-metil-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*tio) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*tio) benzoico. 403 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*tio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*sulfonil) benzoico. Se acoplaron 298 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*sulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-*propil*sulfonil) benzamida. MS (Q1) 465.1 (M)⁺.

15

Ejemplo 219 (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-*propil*sulfonil)-benzamida



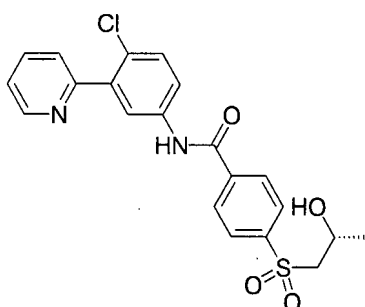
20

Se sometieron a una reacción 86 mg de (*S*)-óxido de propileno con metil 2-cloro-4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (*S*)-metil 2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*tio) benzoato. 275 mg de (*S*)-metil-2-cloro-4-(2-hidroxi-*propil*tio)

benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido (S)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio) benzoico. Se sometieron a una reacción 220 mg de ácido (S)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido (S)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoico. Se acoplaron
 5 70 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (S)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (S)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 465.0 (M)⁺

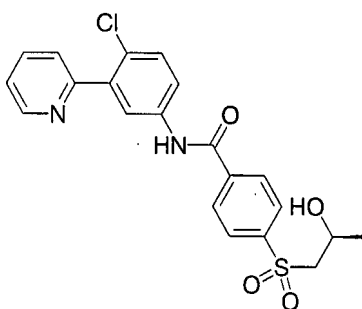
10

Ejemplo 220 (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzamida



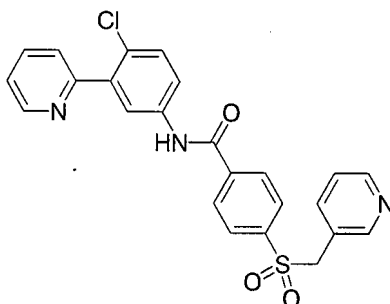
15 Se sometieron a una reacción 100 mg de (R)-óxido de propileno con metil 4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (R)-metil 4-(2-hidroxi-propiltio) benzoato. Se sometieron a una reacción 169 mg de (R)-metil 4-(2-hidroxi-propiltio) benzoato mediante el procedimiento R para producir (R)-metil 4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoato. 179 mg de (R)-metil 4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido
 20 (R)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 45 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (R)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil) benzamida.
 25 MS (Q1) 431.2 (M)⁺.

Ejemplo 221 (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzamida



- 5 Se sometieron a una reacción 150 mg de (S)-óxido de propileno con metil 4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento S para obtener (S)-metil 4-(2-hidroxiopropiltio) benzoato. Se sometieron a una reacción 650 mg de (S)-metil 4-(2-hidroxiopropiltio) benzoato mediante el procedimiento R para producir (S)-metil 4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoato. 350 mg de (S)-metil 4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido (S)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 45 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido (S)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

Ejemplo 222 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzamida

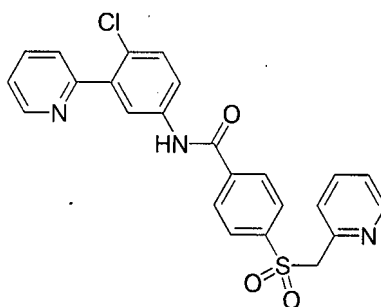


20

Se sometieron a una reacción 1g de 3-(bromometil)piridina hidrobromuro con metil 4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento Q para obtener metil 4-(piridin-3-ilmetiltio) benzoato. Se sometieron a una reacción 980 mg de metil 4-(piridin-3-

ilmetiltio) benzoato mediante el procedimiento R para producir metil 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzoato. 760 mg de metil 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a
5 ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-3-ilmetilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

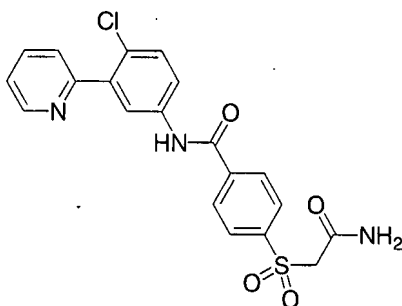
10 Ejemplo 223 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzamida



Se sometió a una reacción 1g de 2-(bromometil)piridina hidrobromuro con metil 4-
15 mercaptobenzoato mediante el procedimiento Q para obtener metil 4-(piridin-2-ilmetiltio) benzoato. Se sometieron a una reacción 500 mg de metil 4-(piridin-2-ilmetiltio) benzoato mediante el procedimiento R para producir metil 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzoato. 470 mg de metil 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a
20 ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

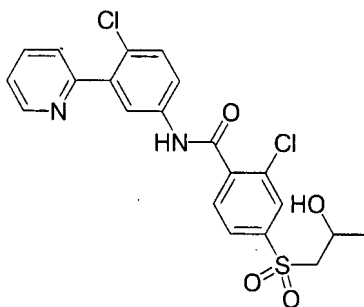
25

Ejemplo 224 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



Se sometieron a una reacción 2.5 g de 2-bromoacetamida con metil 4-mercaptobenzoato mediante el procedimiento Q para obtener metil 4-(2-amino-2-oxoetiltio) benzoato. Se sometieron a una reacción 2.6 g de metil 4-(2-amino-2-oxoetiltio) benzoato mediante el procedimiento R para producir metil 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil) benzoato. 1 g de metil 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil) benzoato fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 150 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 430.2 (M)⁺.

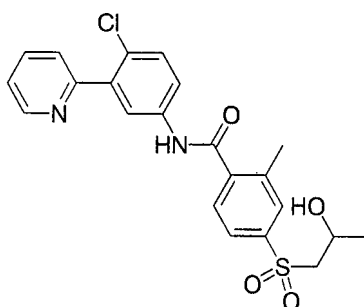
Ejemplo 225 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxipropilsulfonil) benzamida



Se sometieron a una reacción 2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo con 1-mercapto-2-propanol mediante el procedimiento Q para obtener 2-cloro-4-(2-hidroxipropiltio)benzonitrilo. Se sometieron a una reacción 2.5 g de 2-cloro-4-(2-hidroxipropiltio)benzonitrilo mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxipropiltio) benzoico. Se sometieron a una reacción 2.1 g de ácido

2-cloro-4-(2-hidroxiopropiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 465.2 (M)⁺.

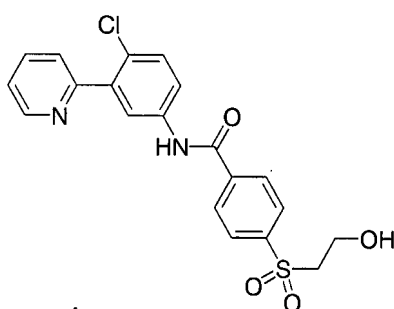
Ejemplo 226 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil)-2-metilbenzamida



Se sometieron a una reacción 2 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo con 1-mercapto-2-propanol mediante el procedimiento Q para obtener 4-(2-hidroxiopropiltio)-2-metilbenzonitrilo. Se sometieron a una reacción 950 mg de 4-(2-hidroxiopropiltio)-2-metilbenzonitrilo mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-hidroxiopropiltio)-2-metilbenzoico. Se sometió a una reacción 1.0 g de ácido 4-(2-hidroxiopropiltio)-2-metilbenzoico mediante el procedimiento R para producir ácido 4-(2-hidroxiopropilsulfonil)-2-metilbenzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-hidroxiopropilsulfonil)-2-metilbenzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropilsulfonil)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

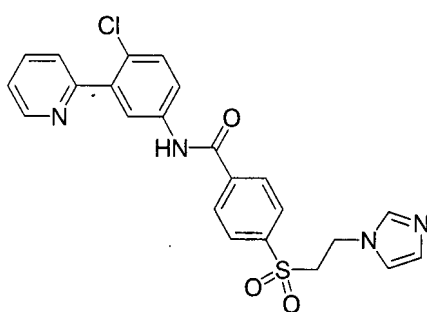
25

Ejemplo 227 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil) benzamida



5 g de 4-fluorobenzonitrilo fueron usados en el procedimiento Q con 2-mercaptoetanol para obtener 4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo. Se sometieron a una
 5 reacción 900 mg de 4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-hidroxietiltio) benzoico. Se sometió a una reacción 1.0 g de ácido 4-(2-hidroxietiltio) benzoico mediante el procedimiento R para producir ácido 4-(2-hidroxietilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-hidroxietilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G.
 10 El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 417.0 (M)⁺.

Ejemplo 228 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
 15 benzamida

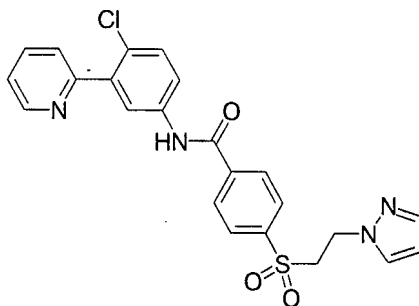


20 Se sometieron a una reacción 4 g de 4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo mediante el procedimiento R para producir 4-(2-hidroxietilsulfonil)benzonitrilo. Se agregaron 3.0 g de trifenilfosfina a una solución de 2 g de 4-(2-hidroxietilsulfonil)benzonitrilo y 4.7 g de tetrabromuro de carbono en diclorometano a 0 °C. La mezcla de

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-70% acetato de etilo/hexano) para obtener 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo. 250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo fueron usados en el procedimiento P con imidazol para producir 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzoico.

Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 467.1 (M)⁺.

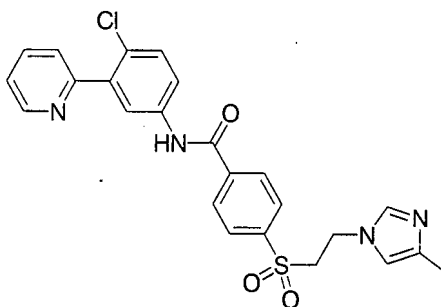
15 Ejemplo 229 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



20 Se usaron 250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo en el procedimiento P con pirazol para producir 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil) benzoico.

Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 467.0 (M)⁺.

Ejemplo 230 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzamida



5

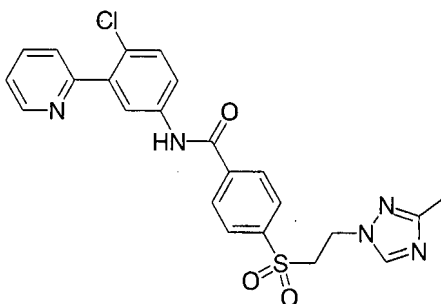
Se usaron 270 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo en el procedimiento P con 4-metilimidazol para producir 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 320 mg de 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzoico.

Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 481.0 (M)⁺.

15

Ejemplo 231 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil) benzamida.

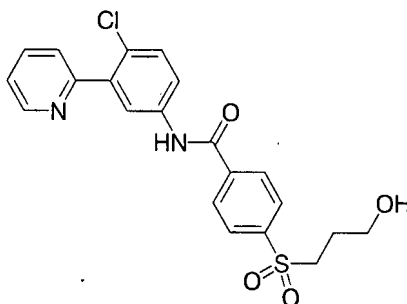
20



A una suspensión bajo agitación de 10 g de tiosemicarbazida en 100 mL de piridina se agregaron lentamente 7.8 ml de acetil cloruro a 0 °C. La temperatura fue mantenida durante toda la adición (0 °C - 4 °C). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La evaporación dio como resultado 1-acetil tiosemicarbazida. El crudo 1-acetil tiosemicarbazida fue disuelto en 70 mL de MeOH y 12 g de metóxido de sodio, y sometido a reflujo por espacio de 10 h. El solvente fue removido y el residuo fue disuelto en H₂O, luego acidificado a pH 2 mediante la adición de 1N HCl. El sólido resultante fue filtrado y lavado con H₂O para producir 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol. Se agregó 1 g de 3-metil-1,2,4-triazol-5-tiol a una solución de 61 mg de nitrito de sodio en 3 ml de ácido nítrico y 6 mL de H₂O a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a 0 °C, y basificada con carbonato de sodio saturado y concentrada. El residuo fue disuelto con MeOH y filtrado. El filtrado fue evaporado para producir 3-metil-1,2,4-triazol. 230 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo fueron usados en el procedimiento P con 3-metil-1,2,4-triazol para producir 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 310 mg de 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil)benzoico.

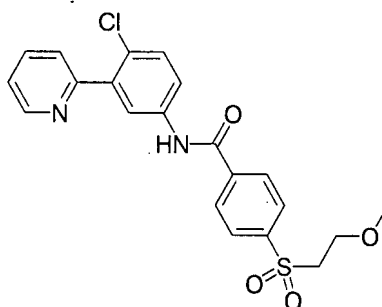
Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 482.1 (M)⁺.

Ejemplo 232 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil) benzamida



Se usaron 5 g de 4-fluorobenzonitrilo en el procedimiento Q con 3-mercapto-1-propanol para obtener 4-(3-hidroxiopropiltio)benzonitrilo. 1.8 g de 4-(3-hidroxiopropiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(3-hidroxiopropiltio) benzoico. 1.2 g de ácido 4-(3-hidroxiopropiltio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 4-(3-hidroxiopropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(3-hidroxiopropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxiopropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

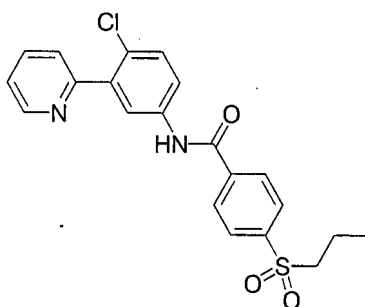
Ejemplo 233 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-metoxietilsulfonil) benzamida



Una mezcla de 500 mg de metil 4-mercaptobenzoato, 1.6 g de carbonato de potasio, 1.2 g de 2-bromoetiléter etílico y 329 mg de tetrabutilamonio yoduro en 10 mL de acetona fueron sometidos a reflujo por espacio de 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O y concentrada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-50% acetato de etilo/ hexano) para producir 4-(2-metoxietiltio) benzoato. 240 mg de 4-(2-metoxietiltio) benzoato fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir 4-(2-metoxietilsulfonil) benzoato. 120 mg de 4-(2-metoxietilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(2-metoxietilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(2-metoxietilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto

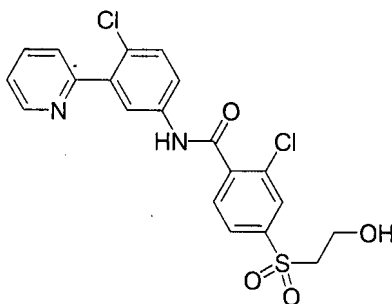
fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-metoxietilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 431.0 (M)⁺.

5 Ejemplo 234 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(propilsulfonil) benzamida



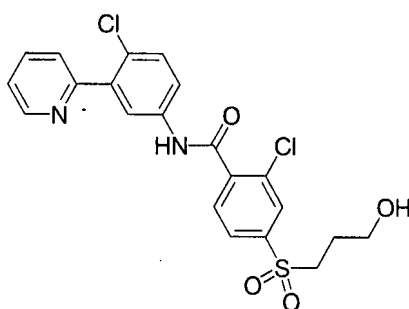
1 g de 4-fluorobenzonitrilo fue usado en el procedimiento Q con 1-propanotiol para
10 obtener 4-(propiltio)benzonitrilo. 860 mg de 4-(propiltio)benzonitrilo fueron
sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-
(propiltio) benzoico. 700 mg de ácido 4-(propiltio) benzoico fueron sometidos a
una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 4-(propilsulfonil)
benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-
15 (propilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado
en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-
(propilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

20 Ejemplo 235 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil)
benzamida



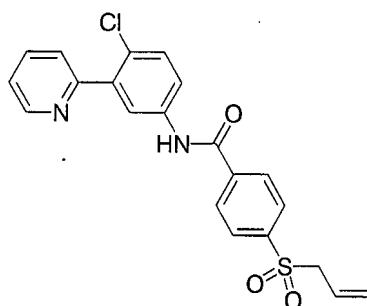
Se usaron 4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el procedimiento Q con 2-mercaptoetanol para obtener 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo. 1 g de 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro- 4-(2-hidroxietiltio) benzoico. 1 g de ácido 2-cloro- 4-(2-hidroxietiltio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 2-cloro 4-(2-hidroxietilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro 4-(2-hidroxietilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 451.0(M)⁺.

Ejemplo 236 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil) benzamida



Se usaron 4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo en el procedimiento Q con 3-mercapto-1-propanol para obtener 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo. 1 g de 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo fue sometido a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro 4-(3-hidroxipropiltio) benzoico. 1.2 g de ácido 2-cloro 4-(3-hidroxipropiltio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxipropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxipropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 465.0 (M)⁺.

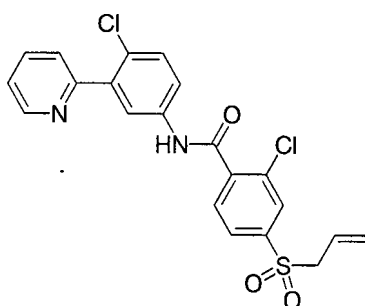
Ejemplo 237 4-(alilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



5 7.3 g de 4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir 4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzonitrilo. 1.9 g de NBS se agregaron a una solución de 2 g de 4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzonitrilo y 2.8 g de trifenilfosfina en 10 mL de diclorometano a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 ~5 °C por espacio
10 de 1h. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-70% acetato de etilo/hexano) para obtener 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(alilsulfonil) benzoico. Se
15 acoplaron 40 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(alilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(alilsulfonil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 413.2 (M)⁺.

20

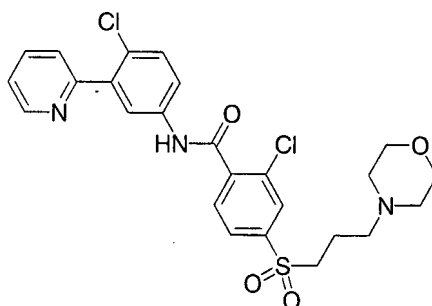
Ejemplo 238 4-(alilsulfonil)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



115 mg de NBS se agregaron a una solución de 200 mg de 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil) benzamida y 169 mg de trifenilfosfina en 3 mL de diclorometano a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 0 ~5 °C por espacio de 1h. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por TLC preparatoria (60% acetato de etilo/hexano) para obtener 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. 60 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida y 111 mg de carbonato de cesio en 0.5 mL de DMF fueron calentados a 100 °C en un reactor a microondas sellado durante 20 minutos. La mezcla de reacción fue evaporada, y el producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 4-(alilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 448.0 (M)⁺.

15

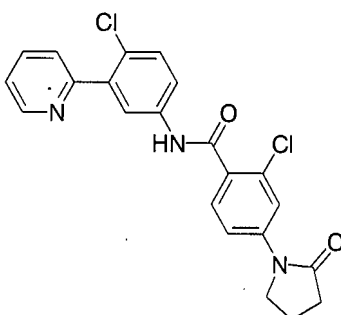
Ejemplo 239 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopropilsulfonil)-benzamida



120 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida fueron usados en el procedimiento P con morfolina para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 534.0 (M)⁺.

25

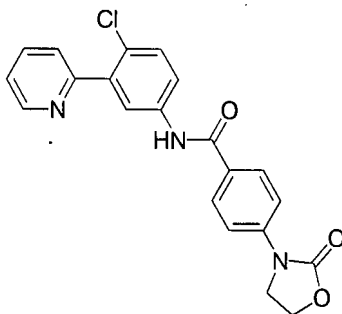
Ejemplo 240 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzamida



Una mezcla de 500 mg de 2-cloro-4-florobenzonitrilo, 821 mg de 2-pirrolidinona y 3 g de carbonato de cesio en 5 mL de DMF fue calentada a 100 °C en un reactor a microondas sellado por espacio de 15 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-80% acetato de etilo/hexano) para obtener 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo. 890 mg de 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzoico. 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina se acoplaron al ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il) benzamida. MS (Q1) 426.2 (M)⁺.

15

Ejemplo 241 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzamida



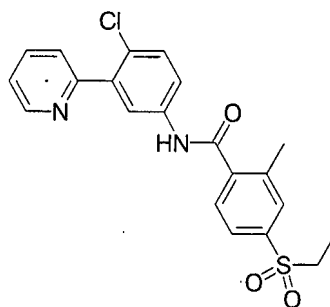
20

Una mezcla de 1 g de metil 4-yodobenzoato, 399 mg de 2-oxozolidona, 1.1 g de carbonato de potasio, 34 mg de N, N'-dimetiletilenediamina y 73 mg de yoduro de cobre en 10 mL de tolueno fue calentada a 150 °C en un reactor a microondas

sellado por espacio de 2h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-70% acetato de etilo/hexano) para obtener metil 4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzoato. 530 mg de metil 4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzoico. Se acoplaron 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxooxazolidin-3-il) benzamida. MS (Q1) 394.2 (M)⁺.

10

Ejemplo 242 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida

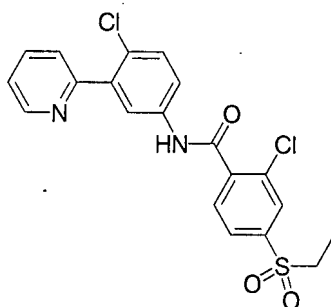


15

4 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo fueron usados en el procedimiento Q con etanotiol para obtener 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo. 2 g de 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo. 2.5 g de 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

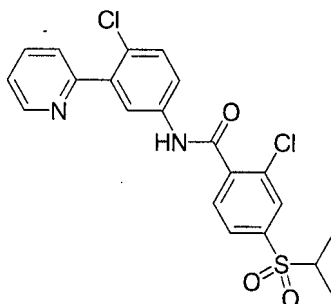
25

Ejemplo 243 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil) benzamida



4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo fueron usados en el procedimiento Q con etanotiol para obtener 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo. 2 g de 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro 4-(etiltio) benzoico. 1.5 g de ácido 2-cloro 4-(etiltio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 435.1 (M)⁺.

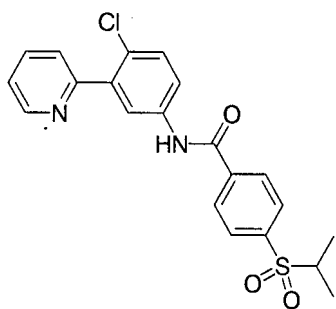
15 Ejemplo 244 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil) benzamida



20 2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo fueron usados en el procedimiento Q con 2-propanotiol para obtener 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo. 1.6 g de 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-cloro-4-(isopropiltio) benzoico. 1 g de ácido 2-cloro-4-(isopropiltio) benzoico fue sometido a una reacción mediante el

procedimiento R para producir ácido 2-cloro-4-(isopropilsulfonil) benzoico. Se
acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 2-cloro-4-
(isopropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue
purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-
il)fenil)-4-(isopropilsulfonil) benzámida. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

Ejemplo 245 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil) benzamida

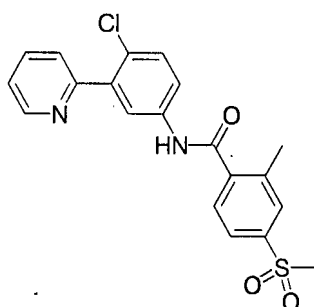


10

2 g de 4-fluorobenzonitrilo fueron usados en el procedimiento Q con 2-propanotiol
para obtener 4-(isopropiltio)benzonitrilo. 900 mg de 4-(isopropiltio)benzonitrilo
fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido
4-(isopropiltio) benzoico. 730 mg de ácido 4-(isopropiltio) benzoico fueron
sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir 4-ácido
(isopropilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-
il)anilina al 4-ácido (isopropilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El
producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-
(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 415.0 (M)

20

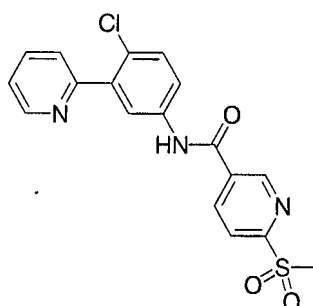
Ejemplo 246 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonil) benzamida



Una solución de 500 mg de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo y 268 mg de sodio tiometóxido en 3 mL de DMF fue agitada durante 1h. La mezcla de reacción fue
 5 diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada para obtener 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo. 400 mg de 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento T para producir ácido 2-metil-4-(metiltio) benzoico. 430 mg de ácido 2-metil-4-(metiltio) benzoico fueron sometidos a una reacción mediante el procedimiento R para producir ácido 2-metil-4-(metilsulfonil) benzoico.
 10 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fueron acoplados al ácido 2-metil-4-(metilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

Ejemplo 247 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonil) nicotinamida

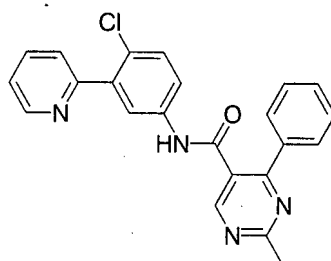
15



1 g de metil 6-cloro nicotinato fue sometido a una reacción mediante el procedimiento O para producir metil 6-(metilsulfonil) nicotinato. 1 g de metil 6-(metilsulfonil) nicotinato fue hidrolizado mediante el procedimiento M para producir
 20 ácido 6-(metilsulfonil) nicotínico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 6-(metilsulfonil) nicotínico mediante el procedimiento G. El

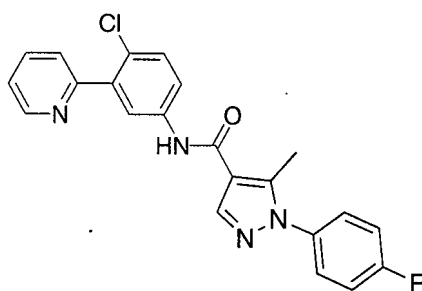
producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonil) nicotinamida. MS (Q1) 388.1 (M)⁺.

5 Ejemplo 248 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidina-5-carboxamida



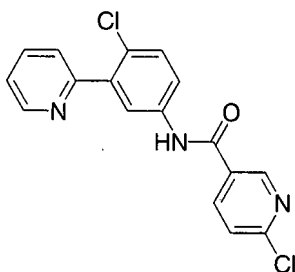
10 Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 4-metil-2-fenil-5-pirimidina carboxílico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidina-5-carboxamida. MS (Q1) 401.1 (M)⁺.

15 Ejemplo 249 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



20 Se acoplaron 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina a ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida. MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

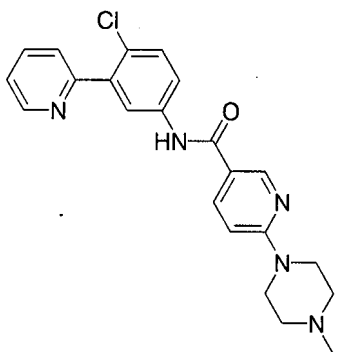
Ejemplo 250 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida



Una mezcla de 450 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina, 427 mg de 6-cloronicotinil
5 cloruro y 1.9 g de PS-DIEA en 10 mL de diclorometano fue agitada en el agitador
por espacio de 3h. La mezcla de reacción fue filtrada y lavada con diclorometano.
El filtrado fue concentrado para producir 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)
nicotinamida. MS (Q1) 344.2 (M)⁺.

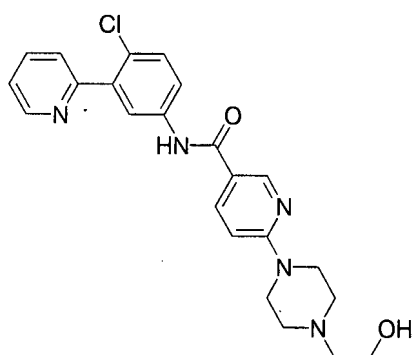
10

Ejemplo 251 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il) nicotinamida



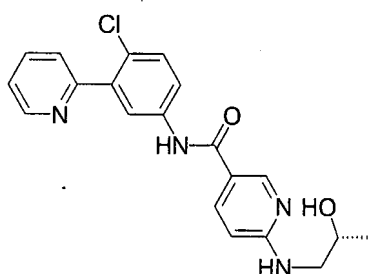
El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-
15 il)fenil) nicotinamida y 93 μ L de 1-etilpiperazina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó
por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-
etilpiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.0 (M)⁺.

20 Ejemplo 252 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)
nicotinamida



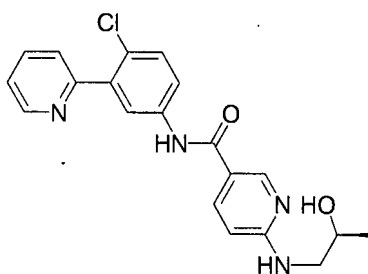
El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 90 μ L de 1-(2-hidroxietil)piperazina en 0.5 mL de BuOH.
5 Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 438.0 (M)⁺.

Ejemplo 253 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino)
10 nicotinamida.



El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 57 μ L de *R*-1-Amino-2--propanol en 0.5 mL de BuOH. Se
15 purificó por HPLC de fase inversa para producir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino) nicotinamida. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

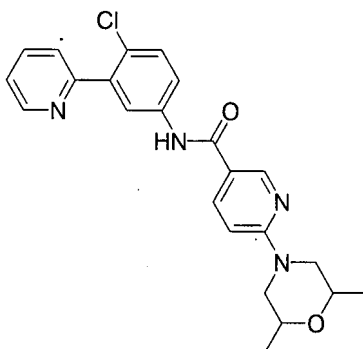
20 Ejemplo 254 (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino) nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 57 μ L de *S*-1-Amino-2--propanol en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino) nicotinamida. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

10

Ejemplo 255 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino) nicotinamida

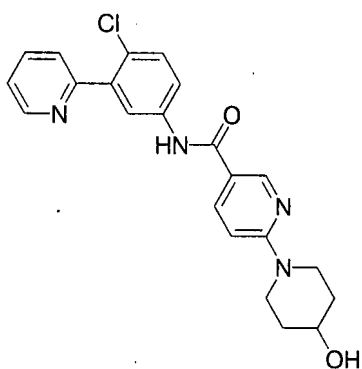


15

El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 90 μ L de 2,6-dimetilmorfolina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino) nicotinamida. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

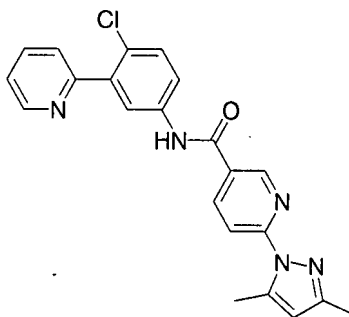
20

Ejemplo 256 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il) nicotinamida



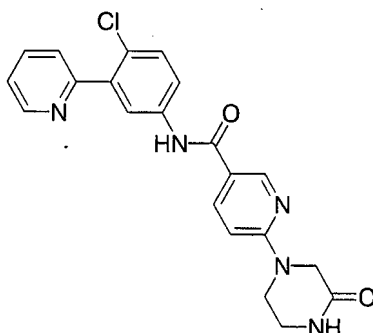
El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 74 mg de 4-hidroxipiperidina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

Ejemplo 257 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il) nicotinamida



21 mg de hidruro de sodio se agregaron a una solución de 84 mg de 3,5-dimetilpirazol en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min, y luego se agregaron 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida. La reacción fue calentada a 140 °C por espacio de 16h. La mezcla fue extinguida con MeOH y evaporada. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 404.3 (M)⁺.

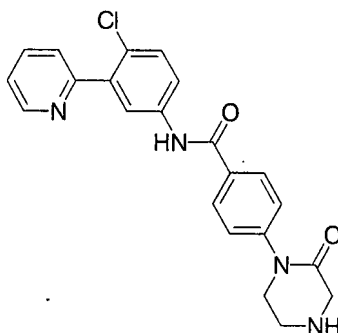
Ejemplo 258 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il) nicotinamida



- 5 El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) nicotinamida y 29 mg de piperazin-2-ona en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

10

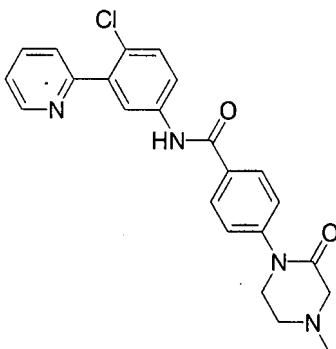
Ejemplo 259 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il) benzamida



- 15 Una mezcla de 1 g de metil 4-yodobenzoato, 920 mg de 4-Boc-piperazinona, 1.1 g de carbonato de potasio, 32 mg de N, N'-dimetiletilenediamina y 70 mg de yoduro de cobre en 10 mL de tolueno fue calentada a 150 °C en un reactor a microondas sellado por espacio de 3h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en
- 20 gel de sílice (20-80% acetato de etilo/hexano) para obtener tert-butil 4-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato. 500 mg de tert-butil 4-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato fueron hidrolizados mediante

el procedimiento M para producir ácido 4-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il) benzoico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fueron acoplados al ácido 4-(4-(tert-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il) benzoico mediante el procedimiento G. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 0.1 N
5 hidróxido de sodio y solución salina, secada (MgSO_4) y evaporada para obtener tert-butil 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato. 300 mg de tert-butil 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato crudo fueron tratados con TFA (2 mL) que contiene vestgios de H_2O por espacio de 1h. La mezcla de reacción fue evaporada y el
10 producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il) benzamida. MS (Q1) 407.3 (M)⁺.

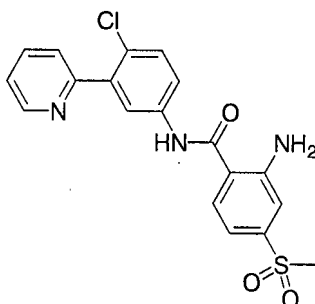
Ejemplo 260 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)
15 benzamida



120 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il) benzamida fueron
20 disueltos en 2 mL de DMF y luego tratados con 53 mg de paraformaldehído, 187 mg de sodio triacetoxiborohidruro y 0.2 mL de AcOH. Luego de agitación 16 h, la mezcla de reacción fue evaporada y el producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il) benzamida. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

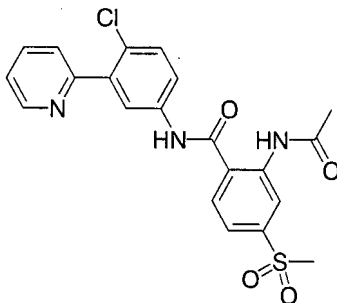
25

Ejemplo 261 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida



2.2 g de metil 4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoato fueron sometidos a una reacción
5 mediante el procedimiento C para obtener metil 2-amino-4-(metilsulfonil)
benzoato. 500 mg de metil 2-amino-4-(metilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados
mediante el procedimiento M para producir ácido 2-amino-4-(metilsulfonil)
benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 2-amino-
4-(metilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado
10 en HPLC de fase inversa para producir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-
(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 402.0 (M)⁺.

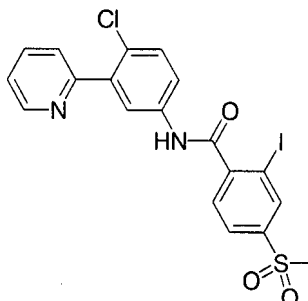
Ejemplo 262 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)
15 benzamida



20 μL de acetil cloruro se agregaron a una solución de 90 mg de 2-amino-*N*-(4-
20 cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida en 2 mL de piridina a 0 °C. La
mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante
2h. La reacción fue extinguida con MeOH y evaporada. El producto fue purificado

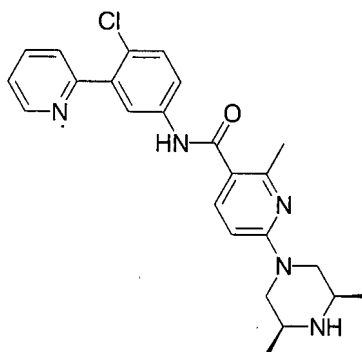
en HPLC de fase inversa para producir 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

5 Ejemplo 263 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-yodo-4-(metilsulfonil) benzamida



600 mg de metil 2-amino-4-(metilsulfonil) benzoato se agregaron a una solución de 4 mL of H₂O y 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La solución fue enfriada a 0 °C y una solución de 206 mg de nitrito de sodio en 1 mL de H₂O fue agregada lentamente. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h y luego una solución de 782 mg de yoduro de potasio en 2 mL de H₂O se agregó por goteo a 0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con Na₂S₂O₃ saturada, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-50% acetato de etilo/hexano) para obtener metil 2-yodo-4-(metilsulfonil) benzoato. 160 mg de metil 2-yodo-4-(metilsulfonil) benzoato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 2-yodo-4-(metilsulfonil) benzoico. Se acoplaron 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina al ácido 2-yodo-4-(metilsulfonil) benzoico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-yodo-4-(metilsulfonil) benzamida. MS (Q1) 513.0 (M)⁺.

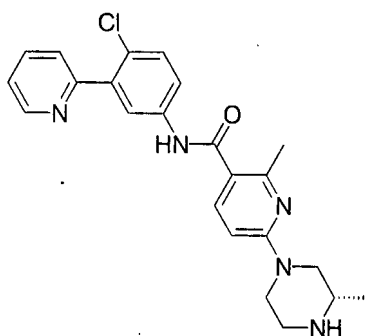
25 Ejemplo 264 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil nicotinamida



Cantidades estequiométricas (0.04 mol) de metil proplolato y etilo 3-aminocrotonato fueron calentadas a 140 °C por espacio de 1h. 1 g del (2E,4Z)-metil-4-(1-aminoetilideno)-5-oxooct-2-enoato crudo en 4 mL de DMF fue calentado
 5 a 230 °C en un reactor a microondas sellado durante 40 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada para obtener etilo 6-hidroxi-2-metilnicotinato crudo. Una mezcla de 800 mg de etilo 6-hidroxi-2-metil nicotinato crudo en 4 mL de oxiclورو de fósforo
 10 fue calentada a 150 °C en un reactor a microondas sellado por espacio de 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en hielo/agua, extraída con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y evaporadas. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20% acetato de etilo/hexano) para producir etilo 6-cloro-2-metilnicotinato. 400 mg de etilo 6-cloro-
 15 2-metil nicotinato fueron hidrolizados mediante el procedimiento M para producir ácido 6-cloro-2-metilnicotínico. 300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina fueron acoplados al ácido 6-cloro-2-metilnicotínico mediante el procedimiento G. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 0.1 N hidróxido de sodio y solución salina, secada (MgSO₄) y evaporada para obtener 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. El procedimiento F fue ejecutado
 20 usando 100 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 128 mg de 2,6-dimetilpiperazina en 1 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 436.3 (M)⁺.

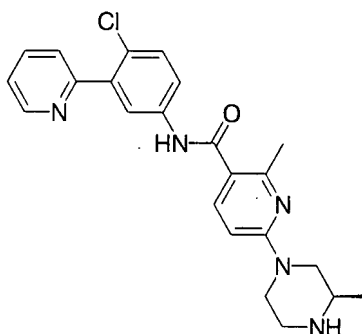
25

Ejemplo 265 (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida



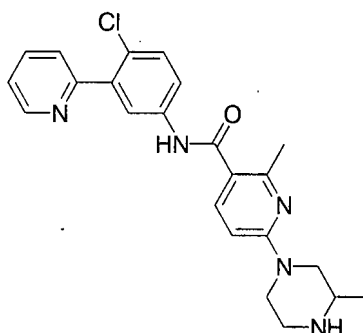
El procedimiento F fue ejecutado usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 112 mg de *S*-(-)-2-metilpiperizina en 1 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

10 Ejemplo 266 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida.



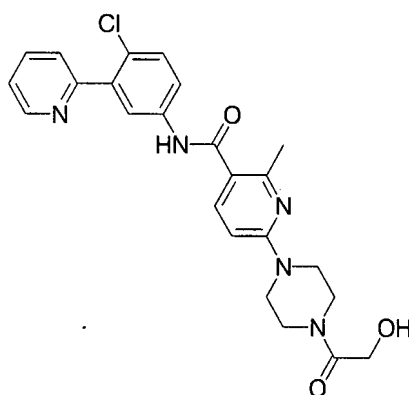
15 El procedimiento F fue ejecutado usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 112 mg de *R*-(+)-2-metilpiperizina en 1 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

20 Ejemplo 267 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida



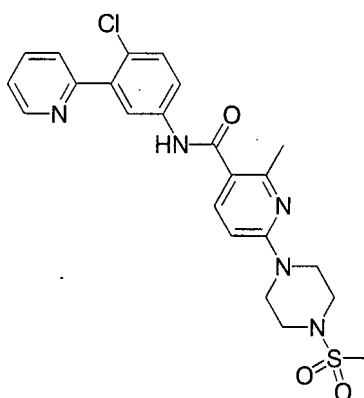
El procedimiento F fue ejecutado usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 112 mg de 2-metilpiperizina en 1 mL de BuOH.
5 Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

10 Ejemplo 268 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metil nicotinamida



Se acoplaron 100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il) nicotinamida a ácido glicólico mediante el procedimiento G. El producto fue
15 purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 466.3 (M)⁺.

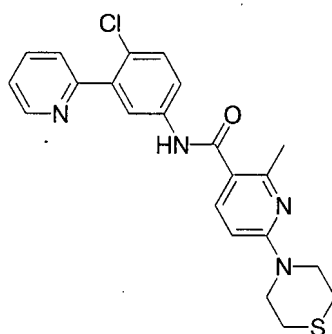
20 Ejemplo 269 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il) nicotinamida



Se agregaron lentamente 1.3 mL de metanosulfonil cloruro a una solución de 2 g de 1-Boc-piperazina y 1.3 mL de piridina en 6 mL de diclorometano a 0 ° C. La
5 mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2h mientras era monitoreada por TLC. Ante la finalización, la mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con H₂O, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por cromatografía en gel de sílice (20-100% acetato de etilo/hexano) para obtener tert-butil-4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato. 930 mg de tert-butil-4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato fueron tratados con 4N HCl en dioxano por
10 espacio de 2h. La mezcla de reacción fue evaporada para producir la sal HCl de 1-(metilsulfonil)piperazina. El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida, 69 mg de 1-(metilsulfonil)piperazina y DIEPA(1 eq) en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por
15 HPLC de fase inversa para producir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

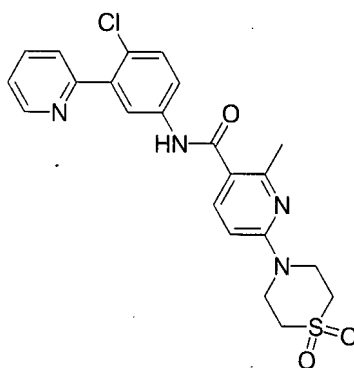
Ejemplo 270 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida

20



El procedimiento F fue ejecutado usando 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 78 μ L de tiomorfolina en 1 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida. MS (Q1) 425.3 (M)⁺.

Ejemplo 271 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida

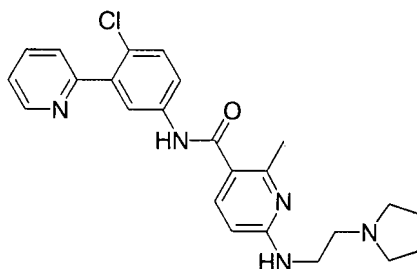


10

100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida fueron sometidos a una reacción via procedimiento R. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida. MS (Q1) 457.3 (M)⁺.

15

Ejemplo 272 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)-nicotinamida

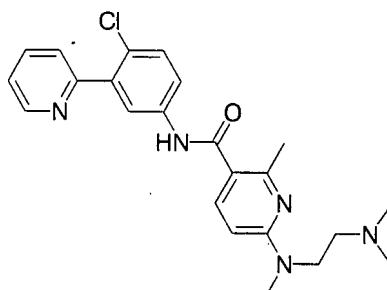


20

El procedimiento F fue ejecutado usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 70 μ L de 1-(2-aminoetil)pirrolidina en 1 mL de

BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino) nicotinamida. MS (Q1) 436.0 (M)⁺.

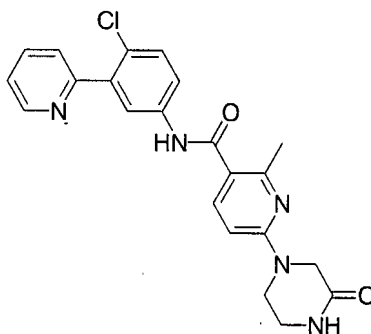
- 5 Ejemplo 273 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metil nicotinamida



- 10 El procedimiento F fue ejecutado usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 66 μ L de N,N,N'-trimetiletilenediamina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

15

- Ejemplo 274 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il) nicotinamida

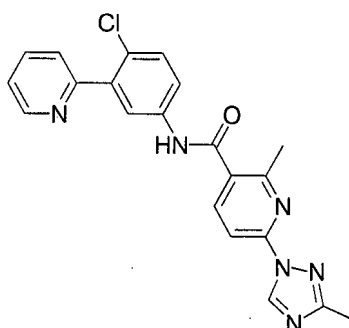


20

- El procedimiento F fue ejecutado usando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 84 mg de piperazina-2-ona en 1 mL de BuOH. Se

purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

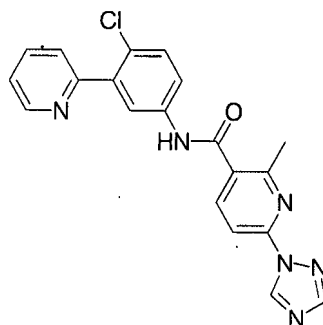
- 5 Ejemplo 275 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) nicotinamida



- Una mezcla de 57 mg de 3-metil-1,2,4-triazol y 16 mg de hidruro de sodio en 2 mL
10 de DMF fue agitada durante 10 minutos. Se agregaron 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. La reacción fue calentada a 140 °C por espacio de 16h. La mezcla de reacción fue extinguida con MeOH y evaporada. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il) nicotinamida. MS (Q1)
15 405.3 (M)⁺.

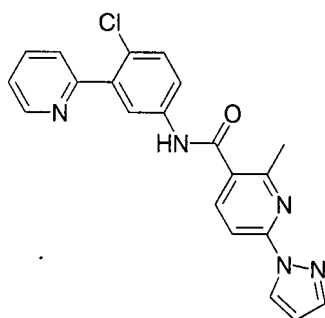
- Ejemplo 276 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) nicotinamida

20



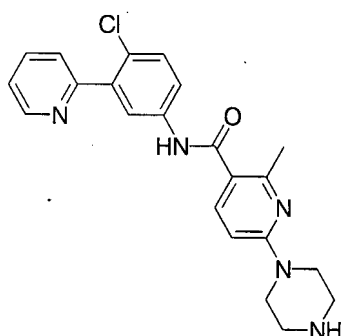
Una mezcla de 41 mg de 1,2,4-triazol y 14 mg de hidruro de sodio en 2 mL de DMF fue agitada durante 10 minuto. Se agregaron 70 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. La reacción fue calentada a 140 °C por espacio de 6h. La mezcla de reacción fue extinguida con MeOH y evaporada. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 391.4 (M)⁺.

Ejemplo 277 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il) nicotinamida



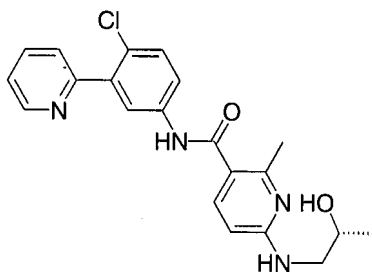
Una mezcla de 52 mg de pirazol y 18 mg de hidruro de sodio en 2 mL de DMF fue agitada durante 10 minutos. Se agregaron 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. La reacción fue calentada a 140 °C por espacio de 5h. La mezcla de reacción fue extinguida con MeOH y evaporada. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 390.0 (M)⁺.

Ejemplo 278 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il) nicotinamida



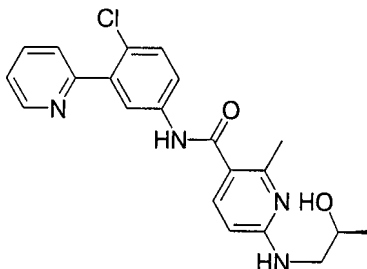
El procedimiento F fue ejecutado usando 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 209 mg de 1-Boc-piperizina en 1 mL of BuOH. La
 5 mezcla de reacción fue evaporada para obtener tert-butilo 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato. 150 mg de tert-butil 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato fueron tratados con TFA (1 mL) que contiene vestgios de H₂O por espacio de 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con
 10 0.1N hidróxido de sodio y solución salina, secada (MgSO₄) y evaporada. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il) nicotinamida. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

15 Ejemplo 279 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino)-2-metil nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 116 μ L de *R*-(-)-1-amino-2-propanol en 0.5 mL de
 20 BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

Ejemplo 280 (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino)-2-metil nicotinamida

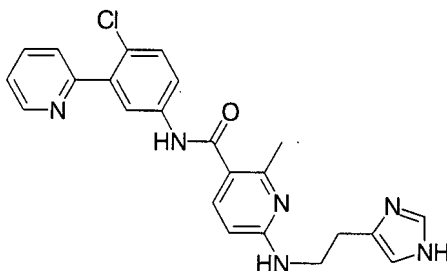


5

El procedimiento F fue ejecutado usando 60 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 116 μ L de S-(+)-1-amino-2-propanol en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxipropilamino)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

10

Ejemplo 281 6-(2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida

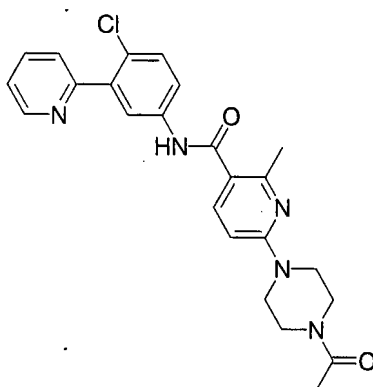


15

El procedimiento F fue ejecutado usando 60 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 93 mg de histamina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir 6-(2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 433.0 (M)

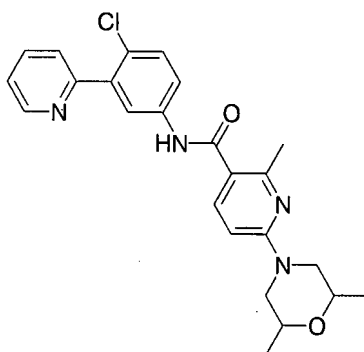
20

Ejemplo 282 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida



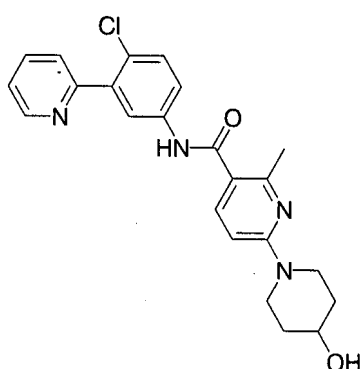
El procedimiento F fue ejecutado usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 99 mg de 1-acetilpiperazina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 450.4 (M)⁺.

10 Ejemplo 283 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metil nicotinamida



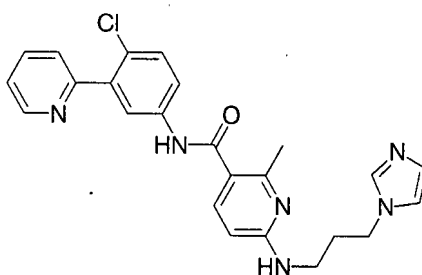
15 El procedimiento F fue ejecutado usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 95 mg de 2,6-dimetilmorfolina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 436.2 (M)⁺.

20 Ejemplo 284 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil nicotinamida



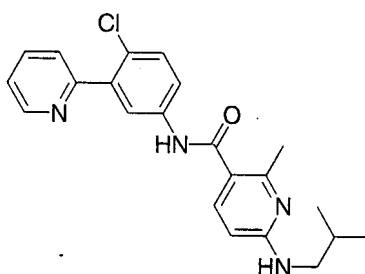
El procedimiento F fue ejecutado usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 78 mg de 4-hidropiperidina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

10 Ejemplo 285 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida



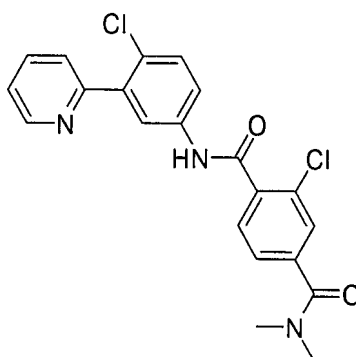
15 El procedimiento F fue ejecutado usando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 92 μ L de 1-(3-aminopropilo)-imidazol en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 446.1 (M)⁺.

20 Ejemplo 286 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metil nicotinamida



El procedimiento F fue ejecutado usando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil nicotinamida y 70 μ L de isobutilamina en 0.5 mL de BuOH. Se purificó por HPLC de fase inversa para producir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metil nicotinamida. MS (Q1) 395.4 (M)⁺.

Ejemplo 287 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dimetiltireftalamida



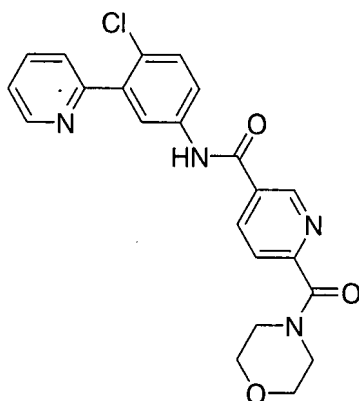
Se acoplaron 290 mg de dimetilamina clorhidrato a 1 g de ácido 4-(tert-butoxicarbonil)-3-clorobenzoico mediante el procedimiento G. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH y solución salina, secada (MgSO₄) y evaporada para obtener tert-butil 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil) benzoato. 1.1g de tert-butil 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil) benzoato fueron tratados con TFA (4 mL) que contienen vestgios de H₂O por espacio de 2 h. La mezcla de reacción fue evaporada, y luego se agregó 0.1 N HCl. El sólido resultante fue filtrado y lavado con H₂O para producir ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil) benzoico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina a ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil) benzoico mediante el procedimiento

G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetiltereftalamida.

MS (Q1) 414.1 (M)⁺.

5

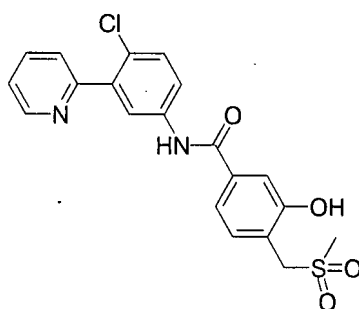
Ejemplo 288 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolina-4-carbonil) nicotinamida



- 10 Se acoplaron 63 mg de morfolina a 120 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)piridina-2-carboxílico mediante el procedimiento G. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, secada (MgSO₄) y evaporada para obtener metil 6-(morfolina-4-carbonil) nicotinato. 180 mg de metil 6-(morfolina-4-carbonil) nicotinato fueron hidrolizados
- 15 mediante el procedimiento M para producir ácido 6-(morfolina-4-carbonil) nicotínico. Se acoplaron 100 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina al ácido 6-(morfolina-4-carbonil) nicotínico mediante el procedimiento G. El producto fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 2-cloro- N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolina-4-carbonil) nicotinamida. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

20

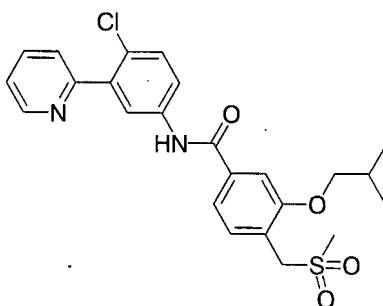
Ejemplo 289 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



Se disolvió ácido 3-hidroxi-4-metilbenzoico (6.86 g, 45.1 mmol) en metanol (200 ml). Se agregó 4N HCl en 1,4-dioxano (34 ml, 0.135 mmol HCl) y la solución fue
 5 calentada a 55°C por espacio de 18 horas. El solvente fue concentrado en un evaporador rotativo, y luego dividido entre agua y acetato de etilo. La porción acuosa fue extraída con acetato de etilo una vez, y los extractos de acetato de etilo fueron combinados y lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO_4 , y evaporados en metil 3-hidroxi-4-metilbenzoato como un
 10 sólido bronce crudo (6.66 g) que fue usado sin purificación. Se disolvió metil 3-hidroxi-4-metilbenzoato (6.66 g, 40.1 mmol) en diclorometano (200 ml), se trató con piridina (4.3 ml, 60.2 mmol), y se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó acetil cloruro (3.6 ml, 50.1 mmol) por goteo. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, con agitación, durante 18 horas. La solución fue lavada
 15 con 1 N HCl acuoso dos veces, agua una vez, solución salina una vez, secada con MgSO_4 , y evaporada en metil 3-acetoxi-4-metilbenzoato como un aceite bronce crudo (6.93 g) que fue usado sin purificación. Se disolvió metil 3-acetoxi-4-metilbenzoato (6.38 g, 30.6 mmol) en tetracloruro de carbono (130 ml) y fue tratado con peroxi anhídrido benzoico (200 mg, 0.83 mmol) y NBS (5.45 g, 30.6
 20 mmol), luego se calentó a 85°C por espacio de 3 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución fue filtrada por Celita 545 y evaporada en un sólido amarillo crudo que fue purificado por cromatografía instantánea en gel de sílice (5% diclorometano/hexanos aumentando hasta 35% diclorometano/hexanos) para producir metil 3-acetoxi-4-(bromometil) benzoato
 25 como un sólido blanquecino (4.18 g). Se usó metil 3-acetoxi-4-(bromometil) benzoato (2.00 g, 6.97 mmol) en el procedimiento O para obtener metil 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzoato como un sólido blanco (1.67 g) que fue usado sin purificación. Se saponificó metil 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzoato (1.67 g,

5.83 mmol) mediante el procedimiento M para obtener ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzoico como un sólido blanco (1.05 g) que fue usado sin purificación. El ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzoico (860 mg, 3.74 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (25 ml) y tratado con tionil cloruro (8 ml) y DMF (5 gotas), luego fue calentado a 50°C por espacio de 2 horas. La reacción fue enfriada y evaporada en un aceite. El residuo de aceite fue disuelto en diclorometano (40 ml), enfriado en un baño de agua helada, y tratado por goteo con una solución de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (767 mg, 3.74 mmol) en diclorometano (30 ml). La reacción fue agitada 18 horas, dejando calentar a temperatura ambiente. La reacción fue diluida con diclorometano (40 ml) y agitada vigorosamente con agua (50 ml) mientras se acidificó a pH 6 con 1 M ácido cítrico. La porción de diclorometano fue separada, y se agregó suficiente metanol para disolver los sólidos precipitados. La solución fue lavada con agua una vez, solución salina una vez, secada con MgSO₄, y evaporada en un sólido que fue triturado con diclorometano, filtrado, y secado al aire para producir 909 mg de producto crudo. Una porción (20 mg) fue purificada en HPLC de fase inversa para producir 16 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida purificada como un sólido blanco. MS (Q1) 417 (M)⁺.

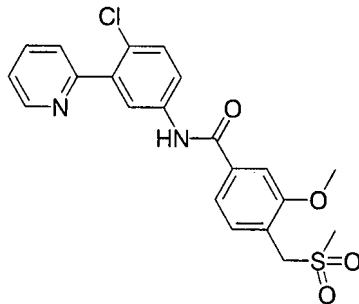
Ejemplo 290 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



Se trató *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.12 mmol) con 1-bromo-2-metilpropano (26 µl, 0.24 mmol) mediante el

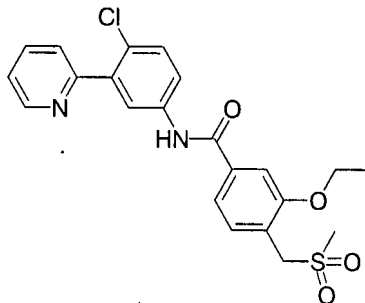
procedimiento U para producir 19 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 473 (M)⁺.

- 5 Ejemplo 291 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



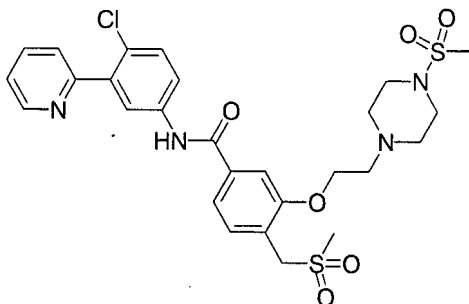
- 10 Se trató *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.12 mmol) con yodometano (7.5 µl, 0.12 mmol) mediante el procedimiento U para producir 12 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 431 (M)⁺.

- 15 Ejemplo 292 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



- 20 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.12 mmol) fue tratada con yodoetano (10 µl, 0.12 mmol) mediante el procedimiento U para producir 22 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Ejemplo 293 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



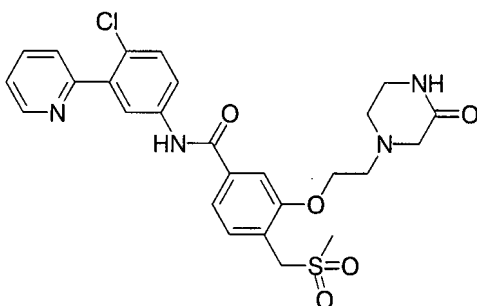
5

N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (1.00 g, 2.40 mmol) fue disuelta en DMF (20 ml). Se agregaron carbonato de cesio (1.56 g, 4.8 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.83 ml, 9.6 mmol), y la reacción fue agitada a 50°C por espacio de 18 horas. La reacción fue extinguida con agua, basificada con 10% NaOH acuoso, y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, y evaporados a un aceite crudo que purificado por cromatografía (25% hexanos en acetato de etilo) para producir 490 mg de 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida como un sólido amarillo. 3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (100 mg, 0.19 mmol) fue disuelta en DMF (2.0 ml), y se agregó carbonato de potasio (32 mg, 0.23 mmol) y tert-butilo piperazina-1-carboxilato (38 mg, 0.21 mmol). La reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente, extinguida en agua, y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, y evaporados a un aceite crudo. El aceite fue disuelto en diclorometano (1 ml) y tratado con trifluoroácido acético (3 ml) por espacio de 1 hora. La reacción fue evaporada hasta secarse, y el sólido crudo fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 63 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi) benzamida como un sólido blanco. *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi) benzamida (30 mg, 0.047 mmol) fue disuelta en diclorometano (1.5 ml) y THF (1.0 ml). Se agregaron *N*-etil-

N-isopropilpropan-2-amina (18 μ l, 0.10 mmol) y metanosulfonil cloruro (4 μ l, 0.051 mmol), y la reacción fue agitada a temperatura ambiente por espacio de 72 horas. Se agregó más *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (9 μ l, 0.051 mmol) y metanosulfonil cloruro (4 μ l, 0.051 mmol) y la reacción fue agitada durante 2 horas. Luego de una adición adicional de metanosulfonil cloruro (4 μ l, 0.051 mmol), la reacción fue agitada durante 2 horas y evaporada en un sólido crudo que fue purificado en HPLC de fase inversa para producir 8 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 607 (M)⁺.

10

Ejemplo 294 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi) benzamida

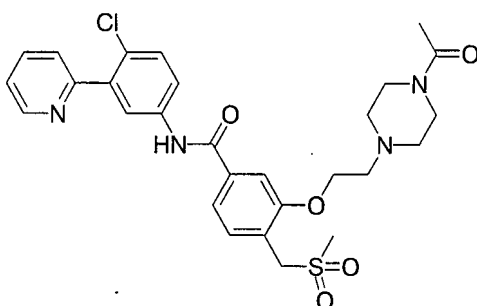


15

3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.095 mmol) fue disuelta en DMF (1.0 ml) y tratada con carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y piperazin-2-ona (11 mg, 0.11 mmol) por espacio de 18 horas. La reacción fue calentada por espacio de 2.0 horas a 50°C, luego se agregó más carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y piperazin-2-ona (11 mg, 0.11 mmol). Luego de 2 horas, la reacción fue extinguida en 5% NaOH y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, y purificados por HPLC de fase inversa para producir 16 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi) benzamida. MS (Q1) 558 (M)⁺.

25

Ejemplo 295 3-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



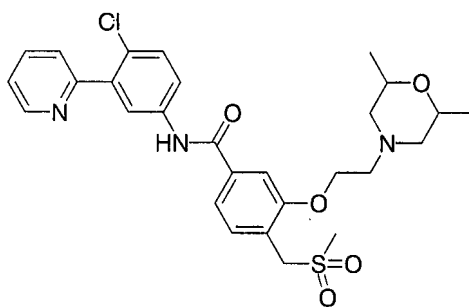
5

3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.095 mmol) fue disuelta en DMF (1.0 ml) y tratada con carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0.11 mmol) por espacio de 18 horas. La reacción fue calentada por espacio de 2.0 horas a 50°C, luego se agregó más carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0.11 mmol). Luego de 2 horas, la reacción fue extinguida en 5% NaOH y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, y purificados por HPLC de fase inversa para producir 18 mg de 3-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 543 (M)⁺.

15

Ejemplo 296 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida

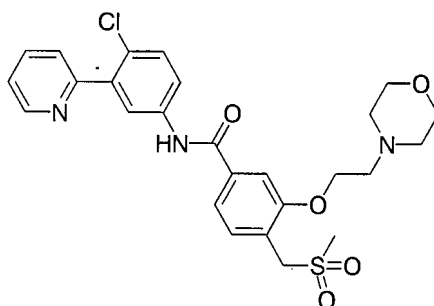
20



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.095 mmol) fue disuelta en DMF (1.0 ml) y tratada con carbonato de potasio (18 mg, 0.13 mmol) y 2,6-dimetilmorfolina (14 μ l, 0.11 mmol), y agitada a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. La reacción fue extinguida en 5% NaOH y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO_4 , y purificados por HPLC de fase inversa para producir 20 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida. MS (Q1) 571 (M)⁺.

10

Ejemplo 297 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi) benzamida

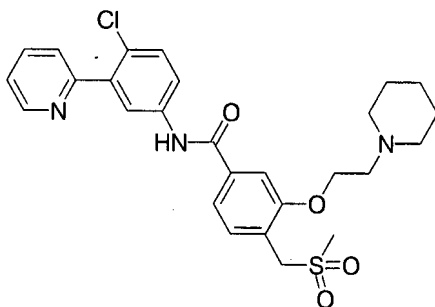


15

3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.095 mmol) fue disuelta en acetonitrilo (1.0 ml) y DMF (1.0 ml), tratada con carbonato de potasio (16 mg, 0.12 mmol) y morfolina (10 μ l, 0.11 mmol), y agitada 18 horas a temperatura ambiente. La reacción fue calentada a 50°C por espacio de 8 horas, y luego se agitó 18 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida en agua y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO_4 , y evaporados en un aceite que fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi) benzamida. MS (Q1) 530 (M)⁺.

25

Ejemplo 298 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi) benzamida



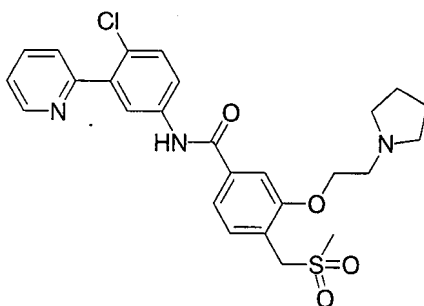
5

3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (50 mg, 0.095 mmol) fue disuelta en diclorometano (1.0 ml), tratada con trietilamina (20 μ l, 0.15 mmol) y piperidina (11 μ l, 0.11 mmol), y agitada durante 2.0 horas a temperatura ambiente. Se agregaron acetonitrilo (0.25 ml) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (25 μ l, 0.19 mmol), y la reacción fue agitada durante 45 horas adicionales. La reacción fue extinguida en agua y extraída con diclorometano dos veces. Los extractos de diclorometano fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO_4 , y evaporados en un sólido que fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 17 mg *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi) benzamida. MS (Q1) 528 (M)⁺.

10
15

Ejemplo 299 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi) benzamida

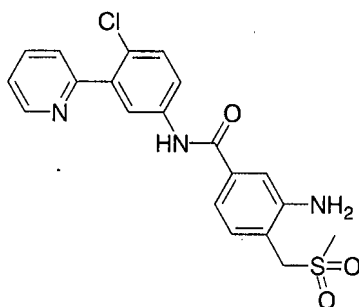
20



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (40 mg, 0.076 mmol) fue disuelta en acetonitrilo (1.0 ml) y DMF (1.0 ml), tratada con carbonato de potasio (16 mg, 0.12 mmol) y pirrolidina (7 μ l, 0.084 mmol), y agitada 18 horas a temperatura ambiente. La reacción fue extinguida en agua y
5 extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO_4 , y evaporados en un aceite que fue purificado por HPLC de fase inversa para producir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi) benzamida. MS (Q1) 514 (M)⁺.

10

Ejemplo 300 3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



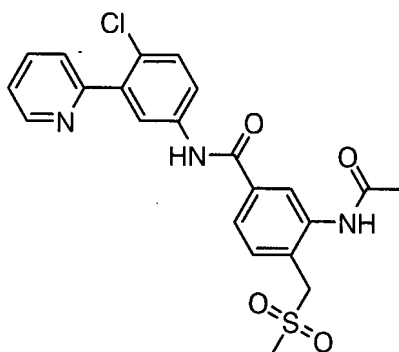
15

Se disolvió ácido 4-(Bromometil)-3-nitrobenzoico (2.00 g, 7.69 mmol) en metanol (20 ml) y fue tratado con 1 gota de ácido sulfúrico concentrado, luego agitado 72 horas a temperatura ambiente. Se agregaron tres gotas adicionales de ácido
20 sulfúrico concentrado, y la reacción fue agitada a 50°C por espacio de 24 horas. El solvente fue concentrado en un evaporador rotativo, diluido con acetato de etilo, y lavado con agua dos veces, NaHCO_3 saturado una vez, agua una vez, solución salina una vez, secado con MgSO_4 , y evaporado en 1.82 g de un aceite amarillo, metil 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato y usado sin purificación. Se usó
25 metil 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato (1.82 g, 6.64 mmol) en el procedimiento O para obtener 1.66 g de metil 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato como un sólido que fue usado sin purificación. Se saponificó metil 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato (1.66 g, 6.07 mmol) mediante el procedimiento M para obtener 1.21

g de ácido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoico como un sólido anaranjado, que fue usado sin purificación. Acido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoico (639 mg, 2.46 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (15 ml), tratado con tionil cloruro (1.0 ml) y DMF (1 gota), y agitado a temperatura ambiente por espacio de 18 horas, luego a 50°C por espacio de 8 horas, luego a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. Luego de 4.0 horas más a 50°C, los solventes y el exceso de tionil cloruro fueron removidos mediante un evaporador rotativo, y el residuo fue disuelto en diclorometano (25.0 ml) y tratado con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1.7 ml, 9.8 mmol) y 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (503 mg, 2.46 mmol) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se precipitó un sólido. Se agregó agua, y la mezcla fue filtrada y secada al aire, para obtener 797 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida como un sólido amarillo bronce. *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida (786 mg, 1.76 mmol) fue disuelta en etanol (74 ml) y concentrada HCl (12 ml). Se agregó cloruro de estaño (II) dihidrato (1.31 g, 5.82 mmol) y la reacción fue calentada a 55°C por espacio de 2.5 horas. La reacción fue enfriada en un baño de hielo y se agregó trietilamina (10 ml) para basificar la solución. La reacción fue evaporada en un sólido amarillo que fue licuado en acetato de etilo. La pasta fue filtrada por Celita 545, y los licores madres fueron lavados con agua dos veces, solución salina una vez, secados con MgSO₄, y evaporados en 552 mg como un sólido amarillo crudo, 20 mg del cual fueron purificados por HPLC de fase inversa para obtener 13 mg de 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida purificada. MS (Q1) 416 (M)⁺.

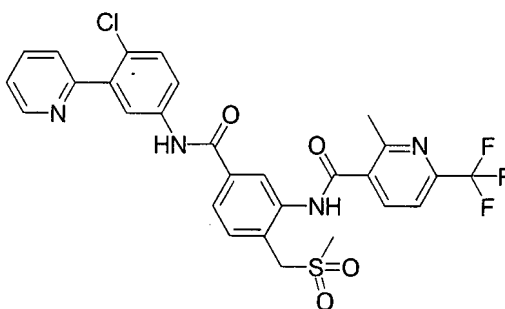
25

Ejemplo 301 3-Acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (30 mg, 0.072 mmol) fue sometida a una reacción con acetil cloruro (5.6 μ l, 0.079 mol) mediante el procedimiento V para obtener 19 mg de 3-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 458 (M)⁺.

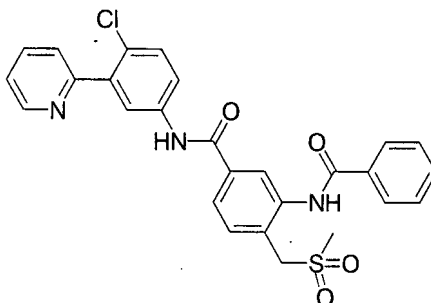
10 Ejemplo 302 *N*-(5-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-2-(metilsulfonilmetil)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida



15 3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (30 mg, 0.072 mmol) fue sometida a una reacción con 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoil cloruro (19 mg, 0.079 mmol) mediante el procedimiento V para obtener 16 mg de *N*-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-2-(metilsulfonilmetil)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil) nicotinamida como un sólido blanco. MS (Q1) 603 (M)⁺.

20

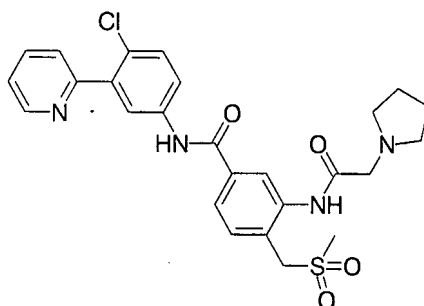
Ejemplo 303 3-Benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (30 mg, 0.072 mmol) fue sometida a una reacción con benzoil cloruro (9 μ l, 0.079 mmol) mediante el procedimiento V para obtener 17 mg de 3-benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida como un sólido blanco. MS (Q1) 520 (M)⁺.

10

Ejemplo 304 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido) benzamida

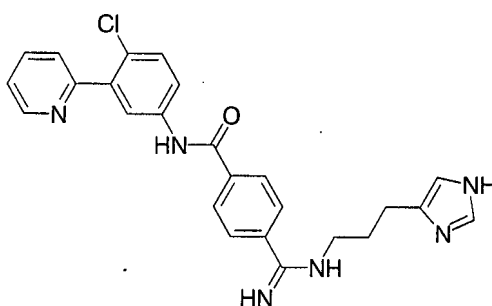


15

3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida (100 mg, 0.24 mmol) fue disuelta en 1,4-dioxano (5.0 ml), tratada con trietilamina (274 μ l, 1.97 mmol) y 2-bromoacetil bromuro (121 μ l, 1.39 mmol). La reacción fue calentada a reflujo for 10 minutos, y agitada a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. La reacción fue extinguida con agua, y extraída dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo fueron filtrados, lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, evaporados en 158 mg de un aceite marrón crudo, 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-

il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida, que fue usado sin purificación adicional. Se disolvió 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil) benzamida cruda (158 mg) en DMF, y fue tratada con *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (61 µl, 0.35 mmol) y pirrolidina (27 µl, 0.32 mmol), y
5 agitada a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. La reacción fue extinguida con agua y extraída con acetato de etilo dos veces. Los extractos de acetato de etilo fueron lavados con agua una vez, solución salina una vez, secados con MgSO₄, evaporados en un sólido bronce que fue purificado por HPLC de fase inversa para obtener 27 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-
10 (metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido) benzamida como un polvo blanco. MS (Q1) 527 (M)⁺.

15 Ejemplo 305 4-(*N*-(3-(1*H*-Imidazol-4-il)propilo)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida



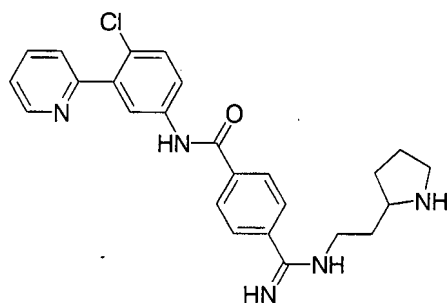
4-Cloro-3-(piridin-2-il)anilina (687 mg, 3.36 mmol) fue disuelta en diclorometano
20 (8.0 ml) y THF (8.0 ml), tratada con piridina (0.33 ml, 4.0 mmol), y enfriada a 0°C. Se agregó 4-cianobenzoil cloruro (612 mg, 3.7 mmol) y la reacción fue agitada durante 1.0 hora. La reacción fue diluida con diclorometano y se agregó metanol para disolver todos los sólidos. La solución fue lavada con agua una vez, solución salina una vez, secada con MgSO₄, y evaporada en un sólido anaranjado que fue
25 purificado por cromatografía en columna instantánea de gel de sílice (50% acetato de etilo/50% hexanos) para obtener 908 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida como un sólido amarillo. Se licuaron *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (500 mg, 1.5 mmol) en etanol (75 ml) y se calentó hasta

disolver. La solución fue enfriada en un baño de hielo, y saturada con gas HCl. La solución fue calentada brevemente a 70°C para disolver los sólidos precipitados, enfriada en un baño de hielo, y resaturada con gas HCl. La solución luego fue almacenada a 0°C por espacio de 18 horas. La solución fue saturada
5 nuevamente con gas HCl, calentada a 70°C hasta que todos los sólidos se disolvieron, enfriada a 0°C, resaturada con gas HCl, y almacenada a 0°C por espacio de 18 horas. Finalmente, se burbujeó nitrógeno a través de la solución por espacio de 1.0 hora, y la solución fue evaporada hasta secarse. El residuo
10 fue disuelto en metanol, tratado con MP-carbonato (2.57 g) y agitado durante 30 minutos. La solución fue filtrada para obtener una solución metanólica neutral etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato, que fue diluida con suficiente metanol para obtener una solución 0.075 M.

Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de
15 metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 3-(1H-imidazol-4-il)propan-1-amina (27 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 83 mg de 4-(N-(3-(1H-imidazol-4-il)propilo)carbamimidoil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

20

Ejemplo 306 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-(pirrolidin-2-il)etil)
carbamimidoil) benzamida

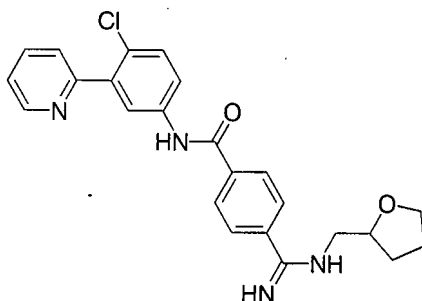


25

Una solución de etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratada con 2-(pirrolidin-2-il) etanamina (28 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 90 mg

de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-(pirrolidin-2-il)etil) carbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 448 (M)⁺.

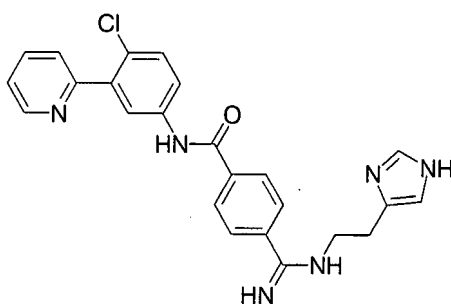
- 5 Ejemplo 307 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil) carbamimidoil) benzamida



- 10 Una solución de etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con (tetrahidrofuran-2-il) metanamina (23 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 76 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-((tetrahidrofuran-2-il)metil)carbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 435 (M)⁺.

15

Ejemplo 308 4-(*N*-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida

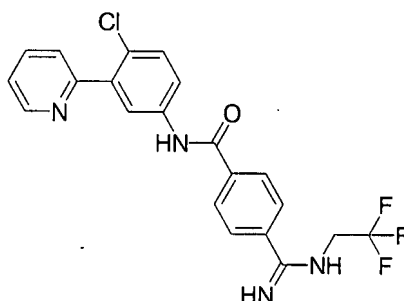


20

Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 2-(1*H*-imidazol-4-il)etanamina (25 mg, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 90 mg de 4-(*N*-(2-(1*H*-

imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) benzamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

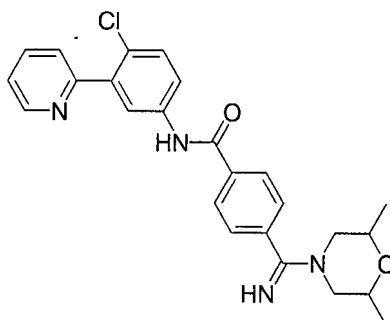
- 5 Ejemplo 309 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil) benzamida



- 10 Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 2,2,2-trifluoroetanamina (18 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 56 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

15

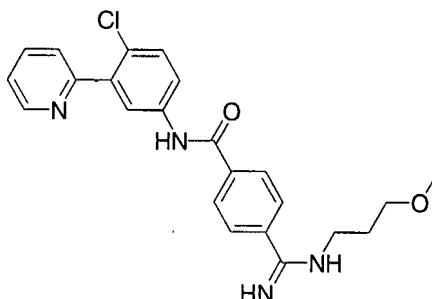
- Ejemplo 310 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida



- 20 Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 2,6-dimetilmorfolina (28 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 74 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida. MS (Q1) 449 (M)⁺.

Ejemplo 311 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropilo)carbamimidoil)-benzamida

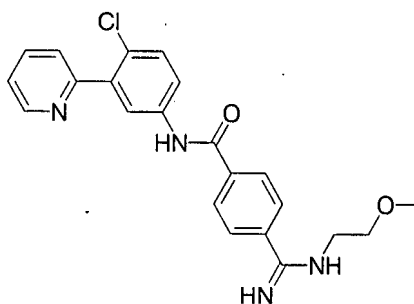
5



Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 3-metoxipropan-1-amina (23 μ l, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 68 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropilo)carbamimidoil)-benzamida. MS (Q1) 423 (M)⁺.

Ejemplo 312 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)carbamimidoil)benzamida

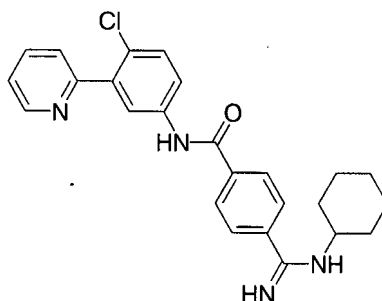
15



Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 2-metoxietanamina (19 μ l, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 50 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)carbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

20

Ejemplo 313 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-ciclohexilcarbamimidoil) benzamida



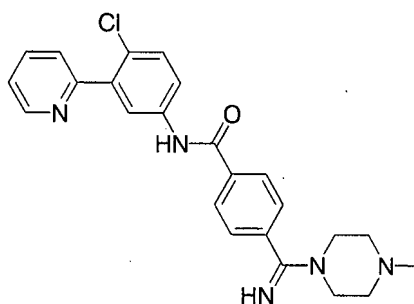
5

Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con ciclohexanamina (26 µl, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-ciclohexilcarbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

10

Ejemplo 314 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida

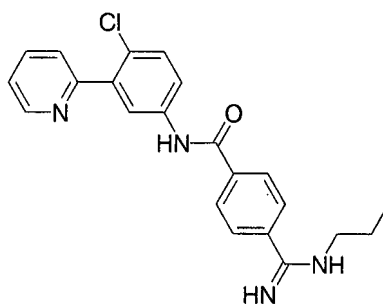
15



Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con 1-metilpiperazina (23 mg, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 35 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil) benzamida. MS (Q1) 434 (M)⁺.

20

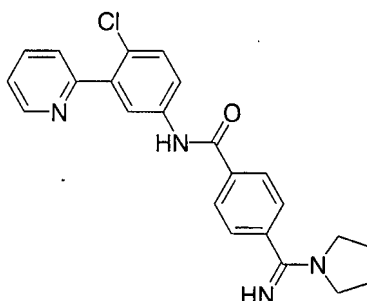
Ejemplo 315 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil) benzamida



- 5 Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con propan-1-amina (18 μ l, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 39 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 393 (M)⁺.

10

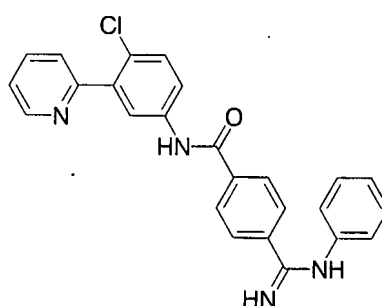
Ejemplo 316 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil) benzamida



- 15 Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con pirrolidina (19 μ l, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 25 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil) benzamida. MS (Q1) 405 (M)⁺.

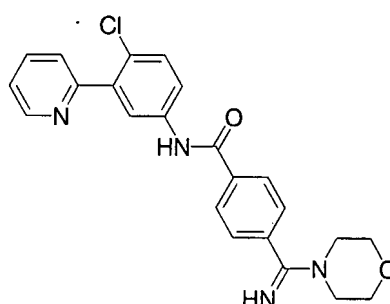
20

Ejemplo 317 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbamimidoil) benzamida



Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (2.0 ml de una solución de metanol 0.075 M, 0.15 mmol) fue tratado con anilina (21 μ l, 0.23 mmol) mediante el procedimiento W para obtener 7 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbamimidoil) benzamida. MS (Q1) 427 (M)⁺.

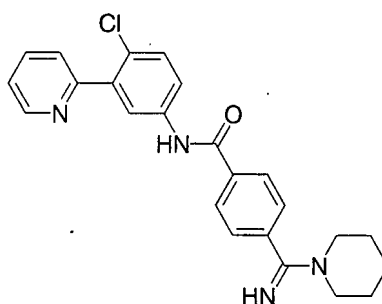
Ejemplo 318 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil) benzamida



N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (300 mg, 0.899 mmol) fue licuada en 45 ml etanol y tratada con 10 ml de etanol saturado con HCl. La reacción fue almacenada a 0°C por espacio de 3 días, luego calentada a 75°C por espacio de 3.0 horas, y enfriada a temperatura ambiente por espacio de 18 horas. La reacción fue enfriada en un baño de hielo, y saturada con gas HCl. Luego de almacenar a 0°C por espacio de 3 días más, se burbujeó gas N₂ a través de la solución por espacio de 1.0 hora, y la solución fue diluida con suficiente etanol para obtener una solución 0.0155 M de etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato. Se trató etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (17.5 ml de una solución de etanol 0.0155M, 0.27 mmol) con morfolina (1.0 ml, 11.4 mmol) por espacio de 3 días. El etanol fue evaporado, y el residuo purificado

por HPLC de fase inversa para obtener 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil) benzamida. MS (Q1) 421 (M)⁺.

5 Ejemplo 319 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil) benzamida



10 Etil 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil) benzimidato (17.5 ml de una solución 0.0155 M, 0.27 mmol) fue tratado con piperidina (1.0 ml, 10.0 mmol) por espacio de 3 días. El etanol fue evaporado, y el residuo purificado por HPLC de fase inversa para obtener 26 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil) benzamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

15

Ejemplo 320 Ensayos de inhibición de señalización de hedgehog

20 Líneas de células reporteras de ratón – Células 10T1/2-GliLuc [S12] (derivadas de la línea de células C3H10T1/2 ATCC #CCL-226) ; Fibroblastos Embrionicos de Ratón); Medio Groen pesoh: Medio de Eagles modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% de Suero Fetal Bovino (FBS), 10 unidades/mL penicilina, 100 ug/mL estreptomicina, 2mM glutamina, y 10mM HEPES.

25 Líneas de células reporteras humanas – Células HEPM-GliLuc [MZ24] - (derivadas de HEPM, Mesénquima Palatal Embrionario Humano ATCC #CRL-1486); Medio Groen pesoh: Medio Esencial Mínimo (MEM; con sales de Earle) suplementado con 10-20% Suero Bovino Fetal (FBS), 10 unidades/mL penicilina, 100ug/mL estreptomicina, 2mM glutamina, y 10mM HEPES pH 7.2.

Hedgehog sónico - conjugado recombinante humano SHh N-terminal octilado

- 5 Placas de Microtitulación (MTPs) – Para el ensayo de Luciferasa las células son colocadas en placas de 96 cavidades (MTP) (White, Flat-bottom, Clear-View).

Luciferasa - Medio de Ensayo - DMEM suplementado con 0.5% FBS, 10 unidades/mL penicilina, 100ug/mL estreptomicina, 2mM glutamina, y 10mM
10 HEPES pH 7.2.

Mezcla PBS/Ca/Mg – Solución Salina de Buffer Fosfato (PBS) suplementada con 0.5mM CaCl_2 y 1mM MgCl_2 .

15 Procedimiento del ensayo

Células S12 y MZ24 genéticamente modificadas para contener un gen reportador de luciferasa accionadas por el promotor Gli que responde a hedgehog fueron mantenidas en placas de cultivo de tejido en Medio Groen pesoh Medium a 37°C y 5% CO_2 . Los cultivos de células fueron pasadas a sub-confluencia cada 3-4
20 días. (1:20 a 1:40 para s12; 1:3 a 1:10 para MZ24). Las células fueron colectadas y diluidas en Medio Groen pesoh de modo que pudiesen ser colocadas en una placa de microtitulación a razón de 10,000-20,000 células (s12), o 20,000-30,000 células (MZ24), por 100ul, por cavidad. Las células fueron además incubadas durante ~24-48 horas a 37°C y 5% CO_2 .

25

Luego de ~24-48 horas de incubación el medio Groen pesoh en las placas de microtitulación fue reemplazado por Medio de Ensayo de Luciferasa (100 ul por cavidad), con y sin conjugado hedgehog-octilo sónico, 0.1-0.3 ug/ml (S12) o 0.5-1.0 ug/ml (MZ24), y los compuestos de prueba. Las células luego fueron
30 incubadas durante 24 horas más.

Las placas de microtitulación luego fueron sometidas al kit de ensayo de gen reportador de luciferasa (LucLite™), con modificaciones al procedimiento del

fabricante de acuerdo a las cuales el medio fue removido y el sustrato reconstituido con 1:1 PBS/Ca/Mg : buffer de lisis en lugar de buffer de lisis solo. Brevemente, se mezcló PBS/Ca/Mg 1:1 con buffer de lisis y se agregaron 10mL a cada recipiente (del kit de ensayo 1000). Luego el medio de ensayo de la placa
5 de microtitulación fue descartado, y se agregaron 100 ul de esta mezcla de sustrato a cada cavidad. Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente por espacio de 20-30 minutos y luego se determinaron las Unidades de Luz Relativa (RLUS) que representan el nivel de expresión relativa del gen reportador de luciferasa con un lector Topcount (Packard) o un lector Analyst (Molecular
10 Devices). Los compuestos de la invención testeados en los ensayos demostraron una menor expresión de Gli en las líneas de células reportadoras indicando la inhibición de la señalización del camino de hedgehog.