



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

P.C.T

04067437

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " N-PIRAZINIL-FENILSOLFONAMIDAS y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIDAS POR QUIMOSINA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CO7D 241/22 A 61K31/4965

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTÄJE, SUECIA.

74. APODERADO ALICIA LLOREDA PICAURTE
T.P. 53.215 Código 231

22. BOGOTÁ, D. C., 15 JUL 2004

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04067437 00000000

Folios: 250

Fecha (AMB): 2004-07-15 15:36:12

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BAXTER, Andrew; JOHNSON, Timothy; KINDON, Nicholas,
ROBERTS, Bryan y STOCKS, Michael.Dirección: AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/SE03/00041

Fecha: 14/01/03

Publicación Internacional No. WO 03/059893 A1

Fecha: 24/07/03

⑥

Título (54) "N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 241/22

A61K31/4965

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE y SE

(32) Fecha

16/01/02 y 17/08/02

(31) Número de Solicitud

0200119-8 y 0201857-0

⑨

Comprobante de Pago No. 04-50,763

Fecha: Junio 28 de 2004

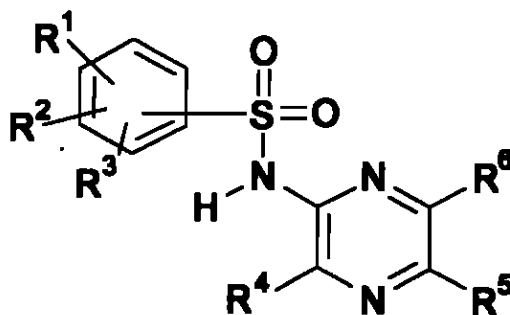
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04067437 00000000 Folio: 258
Fecha (AMB): 2004-07-15 15:36:13
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 50,763
FECHA : JUNIO 28 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713488	28/06/2004	6,404,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

4

TRADUCCION OFICIAL No. 253

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER OTORGADO A JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO por AstraZeneca Aktiebolag.

Firmado: Sonya Celebioglu
Coordinador de Trámites

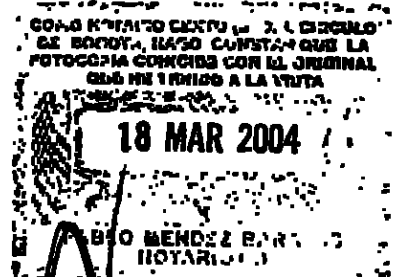
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

CERTIFICADO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Firmado: (Anne-Marie Bonde)
Notario Público

Fecha: Agosto 30, 2000

Sello: Notario Publico
Anne-Marie Bonde
Estocolmo



ALICIA SALAMONET DE ALONSO
TRADUCCION OFICIAL
DES DE MARZO DE 2004

5

**CONSULADO DE COLOMBIA
ESTOCOLMO, SUECIA
No. 002886**

CERTIFICA la firma de Anne-Marie Bonde, como Notario Público de Estocolmo, Suecia.

Fecha: 09-01-2000

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo

**CERTIFICACION EN ESPAÑOL DEL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA, No. 209 SOBRE EL CARGO DE LA COORDINADORA
DE TRAMITES DE ASTRAZENECA AB, 2000-09-01.**

Firmado: **MARIA SMITH RUEDA**

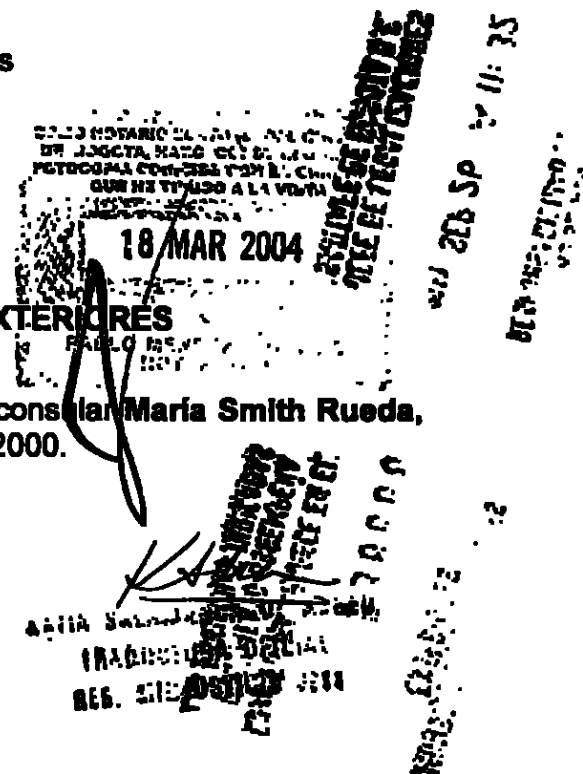
Encargada de las Funciones Consulares

Hay sello del Consulado de Colombia en Estocolmo.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular María Smith Rueda, bajo el número 339696, el día 19 de septiembre del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 26

A 11:32

SETE DE ASESINATO
SANTO DE BOGOTÁ

COMO NOTARIO ESTO (E) DEL COMPAÑE
DE BOGOTÁ, HACI CONSTITUEN LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL COTRABA
QUE ME TENDIO A LA VISTA

18 MAR 2004

N

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

538668

LA COMANDANTE EN JEFE
DE FUERZAS ARMADAS
DE COLOMBIA

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB,
una sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

S-151 85 Södertälje, Suecia

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo lo. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro, así como para sustituir el presente.

Dado y firmado

The undersigned,

AstraZeneca Aktiebolag
AstraZeneca AB, a corporation organized
and existing under the laws of Sweden,

of

S-151 85 Södertälje, Sweden

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps to the said end; to file petitions, declarations, claims, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to make amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in cast, of opposition, where the the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

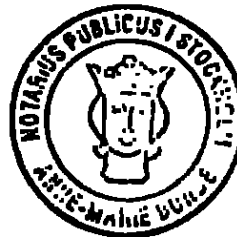
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property, as well as to substitute these presents.

Given and signed this

AstraZeneca AB

Sonya Celebioglu, Formalities Coordinator

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de America
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
Compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

A quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 19
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

~~Estados Unidos de America~~ STATE OF SWEDEN

Estado de {ss

Condado de ESTOCOLMO

Hoy 30 de Ago. de 2000, compareció
SONYA CELEBIOGLU

quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Coordinadora de

AB de AstraZeneca

la compañía nombrada en el documento, que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de Suecia,

Estados Unidos de America, ubicada en la ciudad
de Estocolmo, Suecia.

Estados Unidos de America, y legalmente constituida para un período de

duración que aún no ha determinado, que el
declarante está autorizado por dicha Compañía

para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación

de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en

Estado de , con fecha , y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of 19 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ STATE OF SWEDEN

State of {ss

County of STOCKHOLM

On this day of 30 of Aug. 19 2000,

Came SONYA CELEBIOGLU

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Formalities of ASTRAZENECA AB
Coordinator

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of SWEDEN, ~~United States~~

~~of America~~, domiciled at the City of SUDERTALJE,

~~County of~~, State of SWEDEN,

~~United States of America~~, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is

authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said

Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at

State of , under date of ,
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

Ex officio:

Anne-Marie Bonde

Notary Public

CERTIFICADO QUE DEBE EXPEDIR EL CONSUL DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia, C E R T I F I C A:

(1) Que ha tenido a la vista documentos que prueban la
existencia de _____
una
sociedad organizada de conformidad con las leyes del Estado de

_____, Estados Unidos de América,

domiciliada en _____

_____, Estado de

_____, Estados Unidos de América; y

(2) Que quien otorga el poder anexo está debidamente
autorizado por dicha compañía para otorgarlo.

18 MAR 2004

CONSUL DE COLOMBIA

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha.....2000-09-01..... No: 002886

previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

Annel-Marie Boude, Notario Público
Estocolmo, Suecia

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares USS 7
Deposito Consular	Quince dólares USS 15



EL CONSUL DE COLOMBIA

En Estocolmo, Suecia

CERTIFICA:

Que el señor Sonya Celebioglu

quien firma el documento que antecede ejercía para la
fecha el cargo de Coordinadora

de la Sociedad Helma Seneca AS

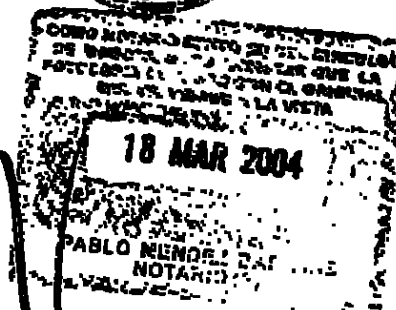
que existe de conformidad con las leyes de Suecia

según se acreditó con los documentos que tuve a la vista.

Fecha.....2000-09-01..... No: 209

M. Smith
MARIA SMITH RUEDA
Encargada de las Funciones Consulares

PAGADO	
Impuesto de Timbre	Siete dólares USS 7
Deposito Consular	Cien dólares USS 100



RECEIVED
19 SEP 14 2001
OFFICE OF THE
SACRAMENTO
SACRAMENTO, CA

RECEIVED
19 SEP 14 2001
OFFICE OF THE
SACRAMENTO
SACRAMENTO, CA



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Rayni
Tecnologías S.A.
Servicio de Digitalización y Archivos

8

Expediente No		No de Folio
04067437		
No de Unidades		✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Vado.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE 03/00041

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 11-15

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Ver hoja adicional

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Las Reivindicaciones 11-15 se refieren a métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/métodos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1(iv). Sin embargo, ha sido ejecutada una búsqueda para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00041

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

C07D 241/22, 401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12,
IPC 7: A61K 31/4965, A61P 11/06, 29/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clases como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 9526957 A1 (ZENECA LIMITED), 12 de Octubre de 1995 (12.10.95), ver página 55, nivel(i)	1-5, 7
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS No. de acceso 2000:34745, Documento No. 132:93309, Bristol-Myers Squibb Bo.: "Preparación de N-isoxazolil bifenilsulfonamidas y compuestos relacionados como antagonistas del receptor dual de angiotensina II y endotelina"; & WO, A1, 2000001389, 20000113, ver compuesto con CAS RN 25475-89-9	1-5, 7
X	GB 2295616 A (ZENECA LIMITED), 5 de Junio de 1996 (05.06.96), ver particularmente la página 19, primer párrafo; reivindicación 3; ejemplos	1-15

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se
considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de
presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de
prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra
citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u
otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional
pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación
internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la
solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta
la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende
un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el
documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha
combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

22 de Abril de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24-04-2003

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Nebil Gecer/EÖ

Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 03/00041

12

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	STN International, File HCAPLUS, HCAPLUS No. de acceso 1982:484681; Documento No. 97:84681, Kivman, G. Ya. y col: "Penetración de sulfanilamidas en focos inflamatorios"; & Khim.-Farm. Zh. (1982), 16(6), 665-7	1-15
A	STN International, File CAPLUS, CAPLUS No. de acceso 1966:84579, Documento No. 64:84579, Esche, J. y col: "Reacción de productos formados por titulación bromométrica de varias sulfonamidas de las series piridazina, pirazina y pirazol"; & Arch. Pharm. (1966), 299(2), 147-53	1-7

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00041**

**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/00041**

Forma PCT/ISA/210 (anexo familia de patentes) (Julio 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter. FCT/SE03/00041
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☒	Claims Nos. 11-15 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet
2.	☐	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(e).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☐	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:
Remark on Protest		☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.
Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

15
Intern application No.
PCT/SE03/00041

Claims 11-15 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00041

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 241/22, 401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12, IPC7: A61K 31/496S, A61P 11/06, 29/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9526957 A1 (ZENECA LIMITED), 12 October 1995 (12.10.95), see page 55, step(i) --	1-5,7
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000:34745, Document no. 132:93309, Bristol-Myers Squibb Bo.: "Preparation of N-isoxazolyI biphenylsulfonamides and related compounds as dual angiotensin II and endothelin receptor antagonists"; & WO,A1,2000001389, 20000113, see compound with CAS RN 25475-89-9 --	1-5,7
X	GB 2295616 A (ZENECA LIMITED), 5 June 1996 (05.06.96), see particularly page 19, first paragraph; claim 3; examples --	1-15
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combinations being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 April 2003		Date of mailing of the international search report 24 -04- 2003
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Nebil Gecer/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/00041

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File HCAPLUS, HCAPLUS accession no. 1982:484681: Document no. 97:84681, Kivman, G. Ya. et al: "Penetration of sulfanilamides into inflammatory foci"; & Khim.-Farm. Zh. (1982), 16(6), 665-7 --	1-15
A	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1966:84579, Document no. 64:84579, Esche, J. et al: "Reaction products formed by bromometric titration of several sulfonamides of the pyridazine, pyrazine, and pyrazole series"; & Arch. Pharm. (1966), 299(2), 147-53 -- -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/00041

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9526957	A1	12/10/95	AU	2077795 A	23/10/95
				DE	69509765 D,T	16/09/99
				EP	0752986 A,B	15/01/97
				GB	9406437 D	00/00/00
				GB	9504854 D	00/00/00
				IL	113193 D	00/00/00
				JP	9510987 T	04/11/97
				TW	401402 B	00/00/00
				US	5861401 A	19/01/99
				US	6083951 A	04/07/00
				ZA	9502582 A	02/10/95
				GB	9421548 D	00/00/00
GB	2295616	A	05/06/96	GB	9424264 D	00/00/00
				GB	9524401 D	00/00/00

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Julio de 2003 (24.07.2003) ✓

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/059893 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 241/22,
401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12,
A61K 31/4965, A61P 11/06, 29/00

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE03/ 00041

(22) Fecha de Registro Internacional: Enero 14 de 2003
(14.01.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
0200119-6 Enero 16 de 2002 (16.01.2002) SE
0201857-0 Junio 17 de 2002 (17.06.2002) SE

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85
Södertälje (SE).

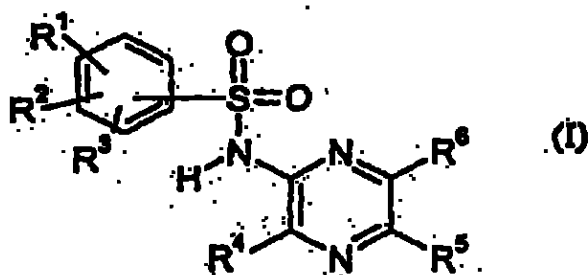
Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente):
BAXTER, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). JOHNSON, Timothy
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
KINDON, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). ROBERTS, Bryan
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
STOCKS, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR
QUIMOSINA



(57) Resumen: La invención provee N-pirazinil-fenil-sulfonamidas de
fórmula (I) para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por
quimosina. En particular enfermedades inflamatorias, tal como asma.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 July 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/059893 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 241/22, .
401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12,
A61K 31/4965, A61P 11/06, 29/00

Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB).

(21) International Application Number: PCT/SE03/00041

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 14 January 2003 (14.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0200119-6 16 January 2002 (16.01.2002) SE
0201857-0 17 June 2002 (17.06.2002) SE

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

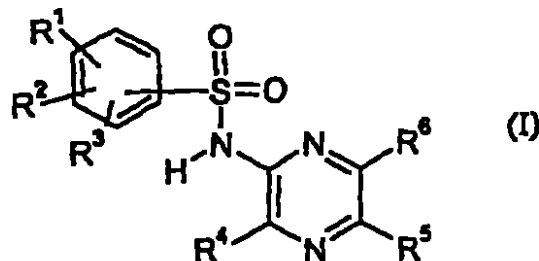
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BAXTER, Andrew
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). JOHN-
SON, Timothy [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB). KINDON, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leices-
tershire LE11 5RH (GB). ROBERTS, Bryan [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB). STOCKS,

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: N-PYRAZINYL-PHENYLSULPHONAMIDES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CHEMOKINE MEDI-
ATED DISEASES



(57) Abstract: The invention provides N-pyrazinyl-phenyl-
sulphonamides of formula (I) for use in the treatment of chemokine
mediated diseases. Particularly inflammatory diseases, such as asthma.

WO 03/059893 A1

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100617-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/000041	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.01.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16.01.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 241/22, 401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12, A61K 31/4965, A61P 11/06, 29/00		
Solicitante AstraZeneca AB et al		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 12.08.2003	Fecha de terminación de este reporte 20.04.2004	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Nebil Gecer/BS Teléfono No. +46 8 782 25 00	

22

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☒ la solicitud internacional según se presentó/suministro originalmente

☐ la descripción:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ los dibujos:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
 páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ listado de secuencia (*especificar*) _____
☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
☐ las reivindicaciones, Nos. _____
☐ los dibujos, hojas/figuras _____
☐ secuencia que enumera (*especificar*) _____
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (*especificar*) _____

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 11-15

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 11-15
se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional
(especificar):

Ver Regla 67.1(iv) del PCT: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____
son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/000041

24

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>6-10</u>	SI
	Reivindicaciones <u>1-5</u>	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-10</u>	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-10</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Los siguientes documentos se citan en el reporte de búsqueda internacional:

D1) WO 9526957 A1 (ZENECA LIMITED), 12 de Octubre de 1995 (12.10.95), ver la página 55, nivel (i).

D2) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000::34745, Documento no. 132:93309, Bristol-Myers Squibb Bo.: "Preparación de N-isoxazolyl biofenilsulfonamidas y compuestos relacionados como antagonistas dobles del receptor endotelina y angiotensina II"; & WO, A1, 2000001389, 20000113, ver el compuesto con CAS RN 25475-89-9.

D3) GB 2295616 A (ZENECA LIMITED), 5 de Junio de 1996 (05.06.96), ver particularmente la página 19, primer párrafo; reivindicación 3; ejemplos.

D4) STN International, File HCAPLUS, HCAPLUS accession no. 1982:484681: Documento no. 97:84681, Kivman, G. Ya. et al: "Penetración de sulfanilamidas en focos inflamatorios"; & Khim. -Farm. Zh. (1982), 16(6), 665-7.

D5) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1966:84579, Documento no. 64:84579, Esche, J. et al: "Productos de reacción formados por titulación bromométrica de varias sulfonamidas de las series piridazina, pirazina y pirazol"; & Arch. Pharm. (1966), 229(2), 147-53.

.../...

25

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente

Continuación de: Casilla V

D1 revela un compuesto que está dentro del alcance reivindicado de protección de acuerdo con las reivindicaciones 1-5. D2 revela también un compuesto que destruye la novedad dentro del alcance reivindicado de protección de acuerdo con las reivindicaciones 1-5. Por lo tanto, a la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-5 le falta novedad. No se considera que la materia objeto del proceso en la reivindicación 7 comprenda nada sino materia obvia para una persona experta en la técnica.

El problema implícito en la presente invención es la provisión de compuestos de N-pirazinil-fenilsofonamida útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas con quemoquina, particularmente enfermedades inflamatorias como el asma.

D3 revela derivados de N-pirazinil-benzenesulfonamida muy estrechamente relacionados útiles en el tratamiento de algunas de las enfermedades según el propósito de la presente solicitud, e.j. asma. Los compuestos reivindicados de conformidad con la fórmula (I) difieren de los compuestos ejemplificados en la técnica anterior de D3 únicamente en el patrón de sustitución del anillo fenil. La fórmula (I) de acuerdo con la presente reivindicación 1 y la fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 3 de D3 se traslapan.

El problema que la presente invención pretende resolver a la luz de D3 es la provisión de derivados de N-pirazinil-fenilsulfonamida alternativos para el tratamiento de algunas de las enfermedades mencionadas en la página 14, página 16 de la presente solicitud. Se ha convertido en una práctica común sintetizar análogos de compuestos bioreactivos.

No puede reconocerse un concepto inventivo en la simple provisión de análogos adicionales. El solicitante no ha mostrado que los compuestos reivindicados tengan efectos inesperados en comparación con los compuestos de D3 de la técnica anterior estrechamente relacionados. Se considera que es obvio para una persona experta en la técnica obtener los compuestos reivindicados por modificación de los compuestos de D3 de la técnica anterior e investigar si muestran los mismos efectos farmacológicos. Por lo tanto, no se considera que la invención reivindicada en las reivindicaciones 1-10 comprenda un nivel inventivo.

D4 también es relevante para el asunto del nivel inventivo puesto que revela un compuesto estrechamente relacionado (sulfaleno (I)) que es útil en el tratamiento de inflamaciones.

D5 revela compuestos relacionados estructuralmente. Este documento únicamente se relaciona con el estado de la técnica general y no se considera de relevancia particular.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100617-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE2003/000041	International filing date (day/month/year) 14.01.2003	Priority date (day/month/year) 16.01.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 241/22, 401/12, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 413/04, 413/12, A61K 31/4965, A61P 11/06, 29/00		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

- This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12.08.2003	Date of completion of this report 20.04.2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Nebil Gecer/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (specify): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 11-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 11-15
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>6-10</u>	YES
	Claims	<u>1-5</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-10</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-10</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The following documents are cited in the international search report:

D1) WO 9526957 A1 (ZENECA LIMITED), 12 October 1995 (12.10.95), see page 55, step (i)

D2) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 2000:34745, Document no. 132:93309, Bristol-Myers Squibb Bo.: "Preparation of N-isoxazolyl biphenylsulfonamides and related compounds as dual angiotensin II and endothelin receptor antagonists"; & WO, A1, 2000001389, 20000113, see compound with CAS RN 25475-89-9

D3) GB 2295616 A (ZENECA LIMITED), 5 June 1996 (05.06.96), see particularly page 19, first paragraph; claim 3; examples

D4) STN International, File HCAPLUS, HCAPLUS accession no. 1982:484681: Document no. 97:84681, Kivman, G. Ya. et al: "Penetration of sulfanilamides into inflammatory foci"; & Khim.-Farm. Zh. (1982), 16(6), 665-7

D5) STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1966:84579, Document no. 64:84579, Esche, J. et al: "Reaction products formed by bromometric titration of several sulfonamides of the pyridazine, pyrazine, and pyrazole series"; & Arch. Pharm. (1966), 299(2), 147-53

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: V

D1 discloses one compound that is within the claimed scope of protection according to claims 1-5. D2 also discloses a novelty-destroying compound within the claimed scope of protection according to claims 1-5. Therefore, the invention claimed in claims 1-5 lacks novelty. The subject-matter of the process in claim 7 is not considered to involve anything but matter obvious for a person skilled in the art.

The problem underlying the present invention is the provision of N-pyrazinyl-phenylsulphonamide compounds which are useful in the treatment of chemokine mediated diseases, particularly inflammatory diseases such as asthma.

D3 discloses very closely related N-pyrazinyl-benzenesulphonamide derivatives which are useful in the treatment of some of the diseases as intended in the present application, e.g. asthma. The claimed compounds according to formula (I) differ from exemplified prior art compounds of D3 only in the substitution pattern of the phenyl ring. Formula (I) according to the present claim 1 and formula (Ia) according to claim 3 of D3 are overlapping.

The problem to be solved by the present invention in the light of D3 is the provision of alternative N-pyrazinyl-phenylsulphonamide derivatives for the treatment of some of the diseases listed on page 14-page 16 of the present application. It has become common practice to synthesise analogues of bioactive compounds.

No inventive concept can be recognised in the mere provision of further analogues. The applicant has not shown that the claimed compounds have unexpected effects in comparison with the closely related prior art compounds of D3. It is considered obvious for a person skilled in the art to obtain the claimed compounds by modification of the prior art compounds of D3 and to investigate whether they show the same pharmacological effects. Therefore, the invention claimed in claims 1-10 is not considered to involve an inventive step.

D4 is also relevant to the issue of inventive step since it discloses a closely related compound (sulfalene (I)) which is useful in the treatment of inflammations.

D5 discloses structurally related compounds. This document only relates to the general state of the art and is not considered to be of particular relevance.

**N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee N-pirazinil-fenil-sulfonamidas de fórmula (I) para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por quimosina. En particular enfermedades inflamatorias, tal como asma.

N-PIRAZINIL-FENILSULFONAMIDAS Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR QUIMOSINA

La presente invención se refiere a un compuesto de sulfonamida, procedimientos e intermedios usados para su preparación, composiciones farmacéuticas que lo contienen y su uso en terapia.

Ciertos compuestos de sulfonamida son conocidos en el oficio, por ejemplo véanse GB2295616, patente de los EE.UU. 2002143024, WO 01/44239, EP 749964 y Esche J. Wojahn, H. Arch. Pharm. (1966), 299(2), 147-153.

Las quimosinas desempeñan un papel importante en las respuestas inmunológicas y anti-inflamatorias en varias enfermedades y desórdenes, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas lo mismo que las patologías anti-inmunes tales como la artritis reumatoide y la arterioesclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en desarrollo de proteínas 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de 4-cisteína conservado. Actualmente, la superfamilia de las quimioquinas comprende tres grupos que muestran motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys (C-C) y Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencia y son distinguidas una de la otra sobre la base de una sola inserción de aminoácido entre el par proximal NH de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C es distinguida de las otras dos familias sobre la base de que tiene una inserción de aminoácido triple entre el par proximal NH de residuos de cisteína.

Las quimosinas C-X-C incluyen varios quimio-atrayentes potentes y activadores de los

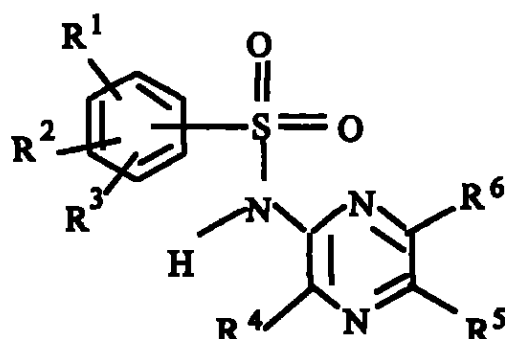
neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y péptido activador de neutrófilos 2 (NAP-2).

Las quimosinas C-C incluyen varios quimio-atrayentes potentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos. Ejemplos son las proteínas quimiotácticas de monocitos 1-3 (MCP-1, y MCP-3), RANTES (Regulada a la Activación, Expresada Normal T y Secretada), eotaxina y las proteínas inflamatorias macrófagas 1α y 1β (MIP- 1α y MIP- 1β), Quimioquina de Timo y Activación Regulada (TARC, CCL17) y Quimioquina Derivada Macrófaga (MDC, CCL22).

La quimosina C- X_3 -C (conocida también como fractalquina) es un potente quimio-atrayente y activador de microglia en el sistema nervioso central (SNC) lo mismo que de monocitos, células T, células NK y células mástil.

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimosinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados con proteína G, entre los cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C- X_3 -C. Estos receptores representan buenos blancos de enfoque para el desarrollo de la droga puesto que los agentes que modulan estos receptores pueden ser útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades tales como los mencionados arriba.

La presente invención proporciona, por consiguiente, un compuesto de la fórmula (I) y sales, solvatos y N-óxidos farmacéuticamente aceptables del mismo.



(I)

en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alquilo OC_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es halógeno, CO_2R^{12} ,

alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano,

oxialquenilo C_{1-6} u oxialquinilo C_{1-6} en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NR^{14}R^{15}$,

alquilo OC_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} en donde los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros,

alquilo OC_{1-6} R^{11} o alquilo OC_{2-6} -X- R^{11} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$ o COR^{13} ,

OC_{1-6} alquilo R^{16} ;

R^5 y R^6 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o 1-3 flúoros,

alquinilo C_{1-6} o $\text{XCH}(\text{R}^{11})$ alquilo C_{1-6} o $\text{XCH}(\text{R}^{16})$ alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo y $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{11}$, $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$, opcionalmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo,

alquinilo C_{3-6} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=\text{O}$,

R^{11} , $\text{X}-\text{R}^{11}$, $\text{X}-\text{R}^{12}$; X -alquilo $\text{C}_{1-6}-\text{R}^{16}$; $\text{X}-\text{R}^{16}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$;
 $\text{X}-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{11}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{X}-\text{R}^{11}$;
 $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}$; $\text{X}-(\text{CH}_2)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{11}$; X -alquenilo C_{3-6} ;
 X -alquinilo C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

q es 2, 3, 4, 5 o 6;

X es NR^{13} , O , S , $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4

30

heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre halógeno, $C(O)NR^{14}, R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxilo, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , COR^{13} , $X(CH_2)_q NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_n OH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$,

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo de 3-6 miembros saturado:

R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o $(CH_2)_q OH$,

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo $C_{1-6}-OH$ o hidroxilo; y

R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=O$

con la condición de que:

- cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es meta para el grupo

30

sulfonamida, entonces el grupo orto para los dos grupos sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxi C_{1-6} no es hidrógeno,

- cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es orto para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y también meta para el grupo sulfonamida no es hidrógeno,
- cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo para el grupo sulfonamida y R^4 es meoxi, entonces R^5 no es hidrógeno o bromo, y
- cuando R^5 es metilo y R^6 es metoxi y uno de R^1 , R^2 o R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto para el grupo sulfonamida.

El término arilo incluye fenilo y naftilo. El término alquilo, bien sea solo o como parte de otro grupo, incluye grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada. Ejemplos de anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Ejemplos de anillos saturados de 4 a 8 miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos incluyen morfolino, piperidina y azetidina. Los sustitutos contenidos en cualquier anillo pueden estar presentes en cualquier posición adecuada del anillo, incluyendo los sustitutos adecuados sobre los átomos de nitrógeno.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas esteroisómeras. Debe entenderse que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de ellos, incluyendo racematos. Los

tautómeros y mezclas de ellos también constituyen un aspecto de la presente invención.

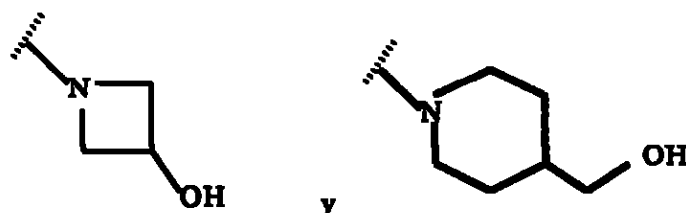
Los grupos halógeno preferidos para R^1 , R^2 , y R^3 son cloro, bromo y flúor. De preferencia, uno de R^1 , R^2 , y R^3 es hidrógeno y el otro es cloro, bromo o metilo. Más preferiblemente, R^1 , y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir 2,3-diclorofenilo), R^1 , y R^3 son cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo fenilo y R^2 es hidrógeno (es decir 2,4-diclorofenilo) o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2-cloro-3-metilfenilo). Lo que es más preferible es que R^1 y R^2 sean cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 sea hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo).

En otro aspecto más la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) como el definido arriba pero sin las condiciones de que cuando R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo), R^1 y R^3 son cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo fenilo y R^2 es hidrógeno (es decir, 2,4-diclorofenilo) o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2-cloro-3-metilfenilo).

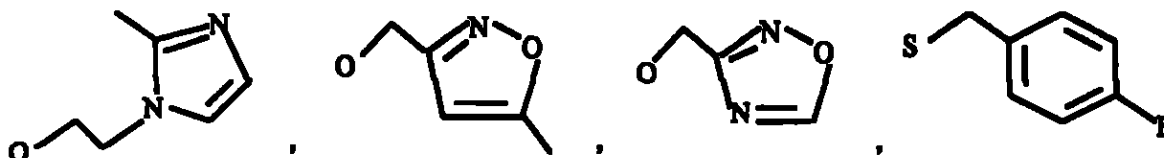
Para el grupo R^3 los ejemplos de oxialquenilo C_{3-6} incluyen $OCH_2CH=CH_2$, los ejemplos de oxialquinilo C_{3-6} incluyen OCH_2CCH , los ejemplos de alquilo OC_{1-6} incluyen OCH_2CH_2OMe , los ejemplos de alquilo $OC_{1-6}R^{11}$ incluyen OCH_2R^{11} y los ejemplos de alquilo $OC_{1-6}R^{16}$ incluyen OCH_2 pirrolidina.

Los grupos preferidos para R^4 incluyen alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, 2-metoxifuranilo, bromo, cloro, 2-metxietoxi, (5-metil-3-isoxazolil)metoxi, 2-, 3- o 4-metoxipiridilo, 3-metoxipiridazinilo, metoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi y 4-metoxifenilmctoxi. Más preferiblemente R^4 es metoxi.

Para R^5 y R^6 los ejemplos de NR^4R^5 incluyen morfolina, pirrolidina, Nme_2 , $NHCH_2CH_2OMe$, $NHMe$ y los grupos siguientes:



Los ejemplos de $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$ incluyen $SCH_2CH_2NH_2$ y $SCH_2CH_2NMe_2$. Los ejemplos de $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$ incluyen morfolina CH_2 , los ejemplos de $X-R^{12}$ incluyen SMe , OMe , OEt , OH , SO_2Me , los ejemplos de $X-alquiloC_{1-6}R^{16}$ incluyen OCH_2 pirrolidina, los ejemplos de $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$ incluyen SCH_2CO_2Me , $SCH_2CH_2CO_2Me$, los ejemplos de $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$ incluyen SCH_2CONH_2 , $SCH_2CONHMe$, OCH_2CONEt_2 , los ejemplos de $X-(CH_2)_nR^{11}$ incluyen los grupos siguientes:

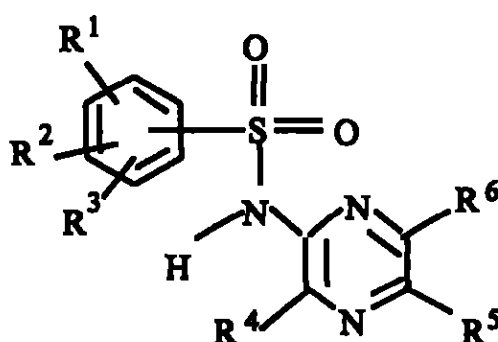


Los ejemplos de $X-(CH_2)_nCN$ incluyen SCH_2CN , los ejemplos de $X-(CH_2)_qCN$ incluyen OCH_2CH_2OMe , los ejemplos de $(CH_2)_nOR^{12}$ incluyen CH_2OH , CH_2OMe , los ejemplos de $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$ incluyen $SCH_2CH_2NHC(O)NHMe$ y los ejemplos de $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$ incluyen $NCH_2CH_2NHC(O)Me$. Los ejemplos de $NHC(O)alquiloC_{1-6}$ opcionalmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo incluyen $NHCOCH_2OH$.

Los ejemplos preferidos de R^5 incluyen hidrógeno, halógeno tal como bromo y cloro, fenilo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, CH_2OH , ciano y 2-aminoetanotiol. Más preferiblemente, R^5 es hidrógeno, metilo, CH_2OH o halógeno tal como bromo o cloro.

Los grupos R^6 preferidos incluyen hidrógeno, alquilo C_{1-6} , CH_2OH y halógeno, más preferiblemente hidrógeno, metilo, CH_2OH o cloro.

En otro aspecto más la invención proporciona un compuesto de la fórmula (IA):



(IA)

en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alqueno OC_{1-6} o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es halógeno, alcoxi C_{1-6} u OR^9 ;

R^5 y R^6 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , ciano, R^9 , OR^9 , NR^9 , R^{10} , SR^9 , $S(CH_2)_nCO_2H$, $S(CH_2)_nCO_2R^{12}$, $S(CH_2)_nCONR^{12}R^{13}$, $S(CH_2)_nNR^{11}$ o un anillo heteroaromático o saturado de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^9 y R^{10} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, alcoxi o alquilo C_{1-6} -NHCO, o R^9 y R^{10} son arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} - R^{11} o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} -OH;

R^{11} es un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} y

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Para los compuestos (IA), R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, ciano, CF_3 , OCF_3 , alqueno C_{1-6} o alquilo V, siendo los grupos halógenos de preferencia cloro. De preferencia uno de R^1 , R^2 y R^3 es metilo, etenilo, ciano, cloro, flúor, yodo o dos son cloro o todos tres con flúor. Más preferidos son los compuestos en donde R^1 , R^2 y R^3 junto con el grupo fenilo al cual están unidos forman un grupo 3-cloro-2-metilfenilo o 2,3-diclorofenilo.

Para los compuestos (IA) los grupos R^4 preferidos incluyen halógeno tal como bromo o cloro, alcoxi C_{1-6} tal como metoxi y etoxi, alquilo C_{1-6} u OR^9 en donde R^9 es CH_2R^{11} en donde R^{11} es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos.

Más preferiblemente, R^4 es metoxi, halógeno tal como cloro, u OR^9 en donde R^9 es CH_2R^{11} en donde R^{11} es furanilo, 5-metil-3-isoxazolilo, piridilo opcionalmente sustituido

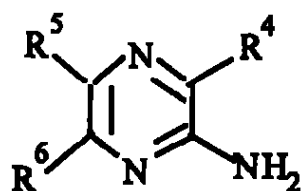
por metilo, piridazinilo, pirazinilo, 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilo.

Para los compuestos (IA) R^1 es de preferencia hidrógeno, metilo, bromo, cloro, metoxi, morfolinilo, pirrolinilo, dimetiletilamino, hidroxilo, 2-metoxietoxi, pirazinilo, pirimidinilo, O-Ph-CO₂H, 2-hidroxietilamino, 2-metoxietilamino, NHCH₂CH₂NHCOMe, ciano, 4-hidroximetil-1-piperidinilo, SMe o 2,4-difluorofenilo.

Para los compuestos (IA) R^6 es de preferencia hidrógeno o cloro.

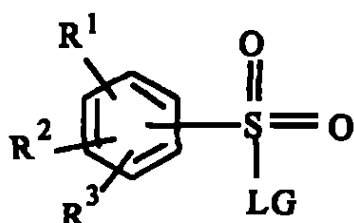
Los compuestos preferidos de las fórmulas (I)(II) incluyen los descritos aquí tanto en la forma de base libre como en la de sales farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en donde R^1 , R^4 y R^6 corresponden a las definiciones dadas para la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos, con un compuesto de la fórmula (III):



(III)

en donde R¹, R² y R³ corresponden a las definiciones dadas para la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos y LG es un grupo que sale,

y luego, opcionalmente,

- remover cualesquiera grupos protectores,
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Los grupos que salen LG incluyen halógeno tal como cloro. De preferencia la reacción entre los compuestos (II) y (III) se lleva a cabo tratando el compuesto (II) con una base tal como hidruro de sodio o terc.butoxido de potasio en un disolvente adecuado tal como 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano.

Cuando R⁴ es

alcoxi C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano,

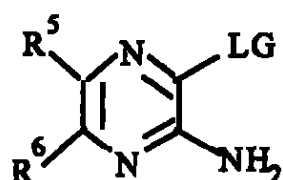
alquinoxio C₃₋₆ o alquinoxio C₃₋₆ en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵;

O-alquilo C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros

O-alquilo C₁₋₆-R¹¹ u O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹ en donde el grupo alquilo puede formar un

anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, S(O)R^{13} u O-alquilo C_{1-6} - R^{16} ;

los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula (IV), en donde LG es un grupo que sale (tal como cloro o bromo):



(IV)

con un compuesto de la fórmula (V)

$\text{R}^4\text{-H}$

(V)

en un disolvente adecuado (tal como 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano) con una base adecuada tal como hidruro de sodio o *tert*-butoxido de potasio a una temperatura adecuada tal como 25°C a 60°C.

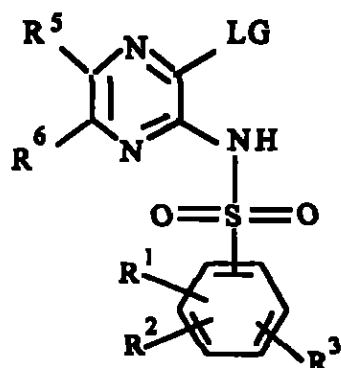
Cuando R^4 es alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano; alquenilo C_{1-6} o alquino C_{1-6} en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

Oalquilo C_{1-6} R^{11} u Oalquilo $\text{C}_{2-6}\text{-X-R}^{11}$ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 grupos escogidos entre

hidroxi, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{13}$; o

Oalquilo $\text{C}_{1-6}\text{R}^{16}$;

los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse tratando un compuesto de la fórmula (VI), en donde LG es un grupo que sale (tal como cloro o bromo)

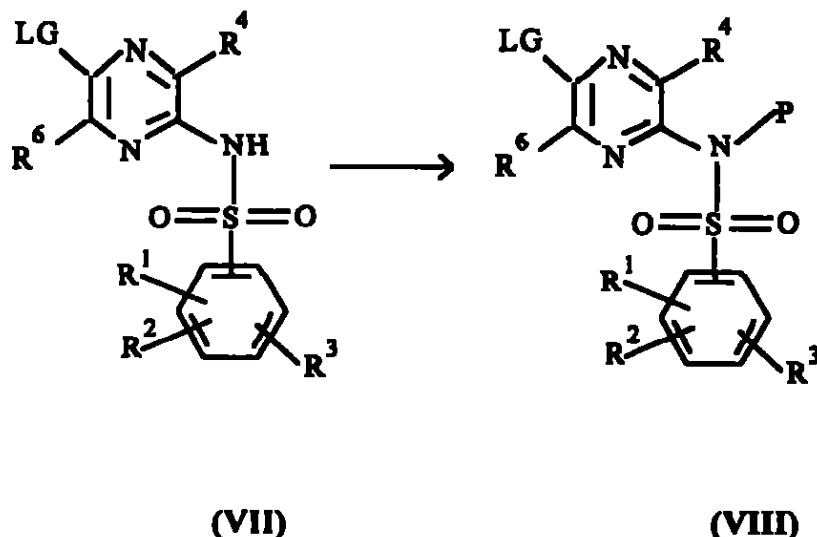


VI

con un compuesto de la fórmula (V)

en un disolvente adecuado (tal como 1,2-dimetiloxietano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahydrofurano) con una base adecuada tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido a una temperatura adecuada tal como 25°C a 60°C.

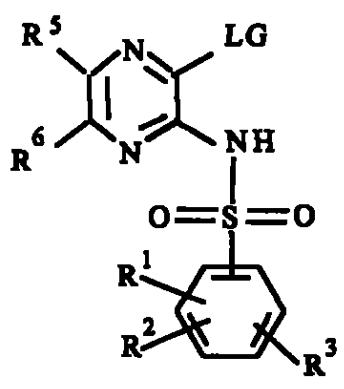
Los compuestos de la estructura (VIII) pueden prepararse tomando un compuesto de la fórmula (VII) en donde LG es un grupo que sale (tal como cloro o bromo) y protegiendo la sulfonamida como por ejemplo el trimetilsililetoximetil-éter (SEM) o el metoximetil-éter (MOM) por los métodos estándar de la literatura (tal como cloruro de SEM o cloruro de MOM) en un disolvente adecuado (tal como tetrahydrofurano) con una base adecuada (tal como trietilamina) a una temperatura adecuada (tal como 0-20°C) para proporcionar el compuesto de la fórmula (VIII)



El compuesto de la fórmula (VIII) puede tratarse luego con compuestos de la fórmula (IX):



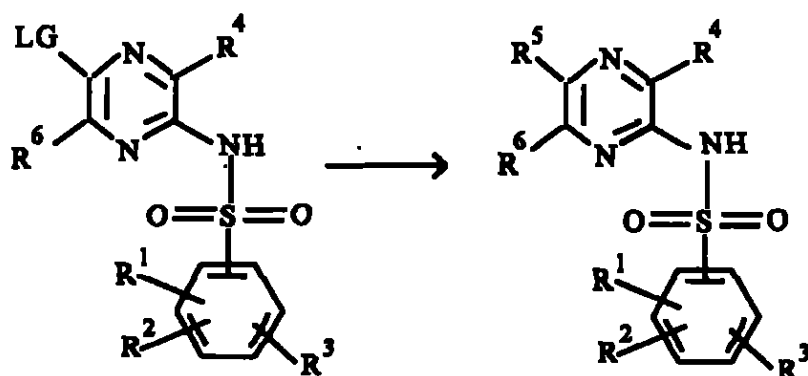
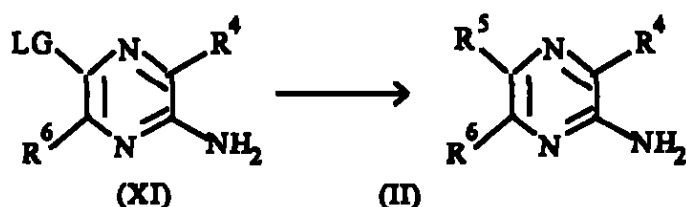
en donde R^5-H es una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol como se define arriba (es decir donde R^5 es un grupo que contiene una mitad X en donde X es NR^{13} , O o S), en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo) con o sin una base adecuada (tal como hidruro de sodio, carbonato de cesio o trietilamina) a una temperatura adecuada comprendida entre 25 y 85°C para proporcionar un compuesto de la fórmula (X):



(X)

Entonces puede removerse el grupo protector (P) por los métodos estándar para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la estructura (II) o (I), en donde R^4 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se define en las reivindicaciones, puede prepararse tomando un compuesto de la fórmula (XI) o (VII) en donde LG es un grupo que sale adecuado tal como bromo, cloro o yodo y haciendolo reaccionar con un ácido de arilo o heteroarilo tal como ácido fenil-borónico, un catalizador de paladio tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), una base adecuada tal como fluoruro de cesio, acetato de sodio o carbonato de cesio y un disolvente adecuado tal como metanol o etanol y calentando entre 40 y 80°C.



Los compuestos de las fórmulas (II) y (I) en donde R^5 o R^6 es CO_2R^{13} pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) o (I) en donde R^5 o R^6 es bromo o yodo, en un disolvente adecuado tal como $R^{13}OH$ o dioxano que contenga $R^{13}OH$, una amina terciaria adecuada tal como trietilamina, un catalizador adecuado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) bajo una atmósfera de monóxido de carbono usualmente a 2-10 bar, idealmente a 4-6 bar y a una temperatura de 70-120°C.

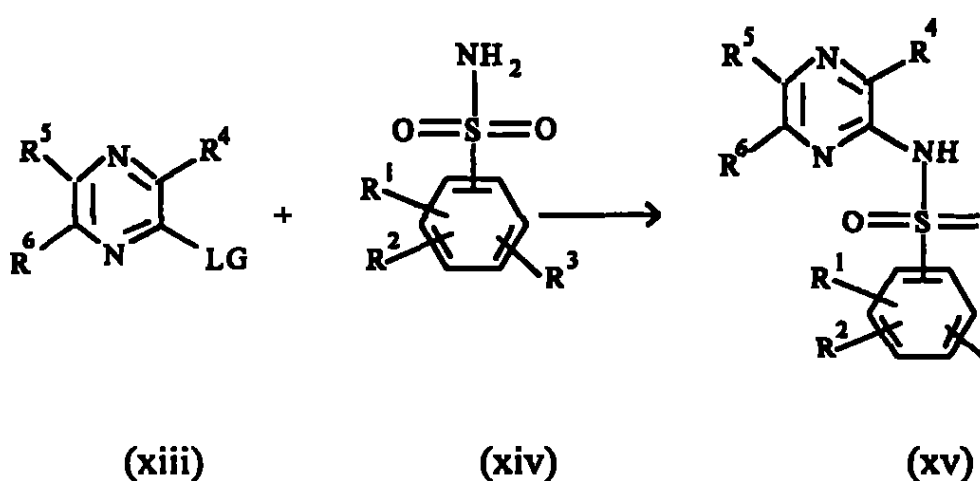
Los compuestos de las fórmulas (II) y (I) en donde R^5 o R^6 es $CONR^{14}R^{15}$ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) o (I) en donde R^5 o R^6 es bromo o yodo, en un disolvente adecuado tal como dioxano que contenga $NHR^{14}R^{15}$, una amina terciaria adecuada tal como trietilamina, un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) bajo una atmósfera de monóxido de carbono usualmente a 2-10 bar, idealmente a 4-6 bar y a una temperatura de 70-120°C.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 o R^6 es CH_2OH pueden prepararse con compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 o R^6 es CH_2OH mediante reducción usndo un agente reductor adecuado tal como trietilborohidruro de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a una temperatura de 0-10°C.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 o R^6 es CHO pueden prepararse con compuestos de la fórmula (I) en los que R^5 o R^6 es CH_2OH mediante oxidación usndo un agente oxidante adecuado tal como bióxido de manganeso o clorocromato de piridinio (PCC) en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o diclorometano a una temperatura de 0-50°C.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^5 o R^6 es $CH(OH)R^{11}$ pueden prepararse con compuestos de la fórmula (I) en los que R^5 o R^6 es CHO mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XII) en el que M es un metal tal como magnesio o litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o dietiléter a una temperatura de 0-10°C.

alquilo C_{1-5} -M o $R^{11}M$
(XII)



Un compuesto de la formula (XV) puede hacerse haciendo reaccionar un compuesto de la formula (XIII), en donde R^4 es de preferencia cloro, bromo o alcoxi y LG es un grupo que sale adecuado tal como cloro o bromo, con un compuesto de la formula (XIV) usando una base adecuada tal como carbonato de potasio, o carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura de 40-90°C.

Los compuestos intermedios de la formula (II) y (III) pueden prepararse usando química estándar o están disponibles comercialmente.

Los expertos en el oficio se darán cuenta que en los procedimientos de la presente

invención ciertos grupos funcionales tales como hidroxilo o amino en los reactivos iniciales o el compuesto intermedio pueden tener que protegerse mediante grupos protectores. Así, la preparación del compuesto de la fórmula (I) puede implicar, en una fase adecuada la remoción de uno o varios grupos protectores. La protección y la desprotección de grupos funcionales esta plenamente descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry" editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", segunda edición T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de la fórmula (I) que antecede pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de esta, de preferencia una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatrina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Se cree que ciertos compuestos de la fórmula (II) y (III) son novedosos y constituyen un aspecto más de la invención.

Los compuestos de la fórmula (I) que antecede pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato de esta, de preferencia una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatrina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimiocina (especialmente

CCR4) y pueden usarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en humanos y animales que están exacerbadas o causadas por producción excesiva o no regulada de quimosinas. Ejemplos de tales condiciones/enfermedades incluyen:

- (1) **(El tracto respiratorio)** enfermedades de obstrucción de las vías aéreas incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, y por polvo, en particular asma crónica o inveterada, (ej. Asma tardía y hipersensibilidad de las vías aéreas); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo como de croup, rinitis fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre de heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas con ésta, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.
- (2) **(hueso y articulaciones)** gota, artritis reumatoidea, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjorgen y esclerosis sistémica;
- (3) **(piel)** pruritos, esclerodermia, otitis, soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo vulgar, epidermolisis vulgar, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal, lupus;

- (4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedades inflamatorias del colon, tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileitis y enteritis, alergias relacionadas con la comida que tienen efectos remotos provenientes del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis, y eczema.
- (5) **(sistema nervioso central y periférico)** enfermedades neurodegenerativas y desordenes de demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, y otras enfermedades de las neuro motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades prionicas, encefalopatía de HIV (complejo de demencia del SIDA), enfermedad de Huntington, demencia fronto-temporal, demencia de los cuerpos de Lewy y demencia vascular, polineuropatías, por ejemplo, síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías, desmielinización del SNC, por ejemplo esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada/hemorrágica aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; desordenes neuromusculares, por ejemplo miastenia gravis, y síndrome de Lambert-Eaton; desordenes espinales, por ejemplo paraparesis espástica tropical, y síndrome de hombre rígido; síndromes paraneoplásticos, por ejemplo degeneración cerebelar y encefalomielitis; trauma del SNC; migraña; enfermedades de choque y respuesta tales como meningitis.
- (6) **(otros tejidos y enfermedades sistémicas)** Hepatitis, vasculitis, espondiloartropatías, vaginitis, glomérulo nefritis, miositis, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, y púrpura trombocitopénica idiopática; adherencias post-operatorias y sepsis.

- (7) **(rechazo de aloinjerto y xenoinjerto) agudo y crónico siguiente, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, medula ósea, piel y córnea; e injerto crónico contra enfermedad del huésped;**
- (8) **Cáncer, carcinoma, y metástasis tumoral, incluyendo el de vejiga, seno, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroides y piel, especialmente cáncer de células no pequeñas del pulmón, (CCNPP), melanoma maligno, cáncer de próstata y sarcoma escamoso. Tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burketts, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda. Tumores hematopoyéticos del linaje mielóide, incluyendo leucemias mielogenosas agudas y crónicas y leucemia promielocítica. Tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.**
- (9) **Todas las enfermedades que resultan de un desequilibrio general del sistema inmune y que dan como resultado reacciones inflamatorias atópicas incrementadas.**
- (10) **Fibrosis quística, lesión de re-perfusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y otros órganos.**
- (11) **Heridas de quemaduras y úlceras crónicas de piel.**
- (12) **Enfermedades reproductivas (por ejemplo desordenes de la ovulación, menstruación, implantación, labor pretérmino, endometriosis)**

(13) Trombosis.

(14) Enfermedades infecciosas tales como infección por HIV y otras infecciones virales, infecciones bacterianas.

Así, la presente invención proporciona el compuesto de la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta, como se definió aquí antes para usarlo en terapia.

De preferencia, el compuesto de la invención se usa para tratar enfermedades en las que el receptor de quimosina pertenece a la subfamilia de receptores de quimosina CC, mas preferiblemente el receptor de quimosina enfocado es el receptor CCR4.

Condiciones particulares que pueden tratarse con el compuesto de la invención son el asma, la rinitis y desordenes inflamatorios de la piel, enfermedades en las que hay niveles elevados de TARC, MDC O CCR4. Se prefiere que el compuesto de la invención se use para tratar asma y rinitis, especialmente asma.

En un aspecto mas, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de esta, como se definió aquí antes en la fabricación de un medicamento para usarlo en terapia.

En un aspecto mas, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta, como se definió aquí antes en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las que es benéfica la modulación de la actividad de los receptores de quimosina en particular la actividad de CCR4.

En el contexto de la presente descripción, el termino "terapia" incluye también "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de acuerdo con ello.

La invención proporciona además un método para tratar una enfermedad mediada por la quimosina en la que la quimosina se enlaza a un receptor de quimosina (especialmente CCR4), que consiste en administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, como se definió aquí antes.

La invención proporciona también un método para tratar una enfermedad respiratoria, tal como asma y rinitis, especialmente asma, en un paciente que sufre de dicha enfermedad o esta en riesgo de sufrirla, que consiste administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, como se definió aquí antes.

Para el uso terapéutico mencionado arriba la dosis administrada variara, naturalmente, según el compuesto empleado, la forma de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

El compuesto de la formula (I), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden usarse por si mismos, pero se administraran generalmente en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de la formula (I), su sal o solvato (ingrediente activo) esta en asociación con un coadyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la forma de administración la composición farmacéutica comprenderá de preferencia desde 0,05 hasta 99%P (por ciento por peso), mas preferiblemente desde 0,10 hasta 80%P, todavía más preferiblemente desde 0,10 hasta 0,70%P, y aun más preferiblemente desde 0,10 hasta 0,50%P de ingrediente activo,

basándose todos los porcentajes en la composición total.

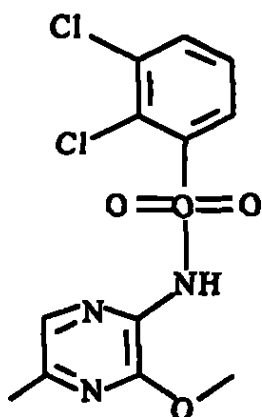
La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí antes, en asociación con un coadyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que consiste en mezclar un compuesto de la formula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí antes, con un coadyuvante, diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y preparaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo mediante administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral, en la forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios o transdermicamente. De preferencia el compuesto de la invención se administra oralmente.

En otro aspecto mas la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la formula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí antes, en la fabricación de un medicamento para usarlo en terapia en combinación con drogas usadas para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalados y orales, agonistas de receptor β_2 inhalados y antagonistas de receptor de leucotrieno orales)

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

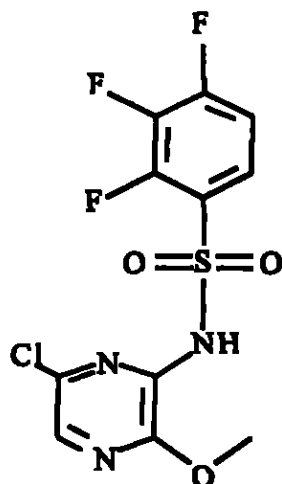
Ejemplo 1**2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-bencenosulfonamida**

Se agregó hidruro de sodio (0,1 g de 60%) a 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamida (9,07 g) en 1,2-dimetiloxietano (3 mL) bajo nitrógeno a la temperatura ambiente. Después de 1 hora a 50° se agregó cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,15 g). Después de agitar durante 30 minutos, se agregó ácido cítrico acuoso 5% y el producto se extrajo con acetato de etilo (X3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de diclorometano/metanol dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,08 g).

m/e 346/8/350 ($M-1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11,27 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,60-7,55 (1H, br s), 7,58 (1H, t), 3,87 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Ejemplo 2**N-(6-Cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3,4-trifluorobencenosulfonamida**



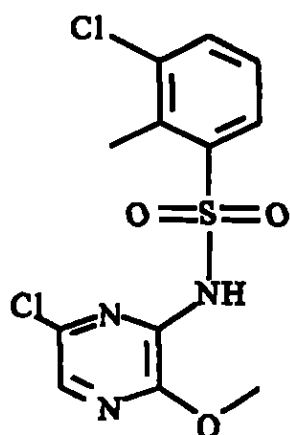
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,16 g) y cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo (0,25 g). Rindió 0,08 g.

m/e 352/4 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 7,93-7,80 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,60-7,50 (1H, m), 3,91 (3H, s).

Ejemplo 3

3-Cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-netilbencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,16 g) y cloruro de 3 cloro-2--

metilbencenosulfonilo (0,23 g). Rindió 0,15 g.

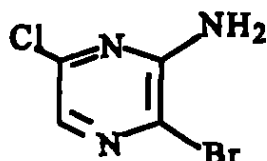
m/e 346/8/50 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,47 (1H, t), 3,92 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Ejemplo 4

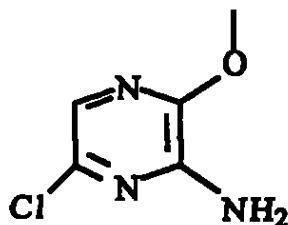
2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil) bencenosulfonamida

a) 3-bromo-6-cloro-2-pirazinamina



Se agregó por porciones *N*-bromosuccinamida (6,9 g) a través de 0,5 horas a una solución agitada de 6-cloro-3-pirazinamina (5,0 g) en cloroformo (200 mL) calentada bajo reflujo. Después de que se completó la adición se dejó enfriar la mezcla de reacción, se lavó y se evaporó para dar una mezcla 3:1 de 5-bromo-6-cloro-2-pirazinamina y el compuesto del subtítulo que fué separado mediante cromatografía de gel de sílice se elusionó con diclorometano. Rindió 2,0 g. Se usó directamente

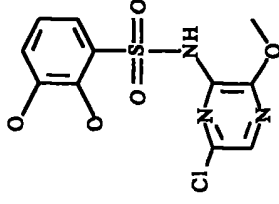
b) 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina y 3-bromo-6-metoxi-2-pirazinamina.



Se calentaron a reflujo durante 3 horas 3-bromo-6-cloro-2-pirazinamina (1,0 g), metóxido

de sodio (3 mL de colución 25% en metanol) y metanol. (10 mL) El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó secada (MgSO_4) y el disolvente se evaporó para dar una mezcla de los compuestos del subífuulo (relación 10:1). La purificación se hizo con cromatografía de ge de sílice elusinando con diclorometano. Rindió 0,5 g. Se usó directamente.

c) 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

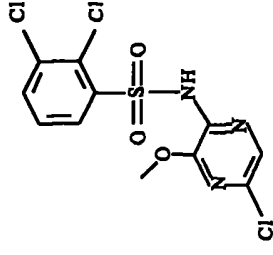


Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,24 g) y cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo (0,32 g). Rindió 0,24 g. m/c 366/8/370/2 (M^{-1} , 100%)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,14 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,62 (1H, t), 3,91 (3H, s).

Ejemplo 5

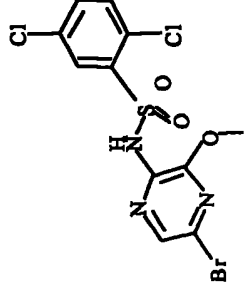
2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-pirazinina (0,1 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,05 g.
 m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%)
 ^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,93 (3H, s).

Ejemplo 6

***N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,5-diclorobencenosulfonamida**



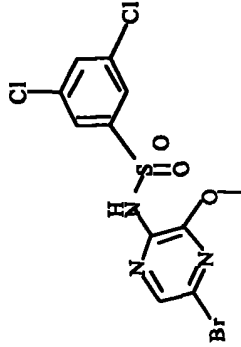
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo (0,24 g). Rindió 0,14 g.

m/c 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,04 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,58 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 3,91 (3H, s).

Ejemplo 7

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,5-diclorobencenosulfonamida



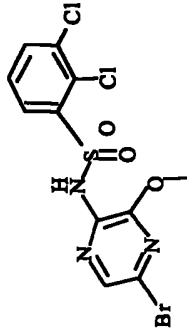
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (0,24 g). Rindió 0,012 g.

m/c 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 7,96-7,91 (4H, m), 3,93 (3H, s).

Ejemplo 8

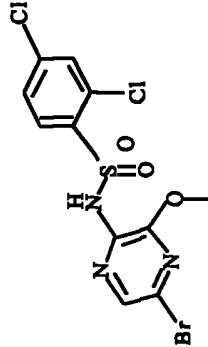
N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,2 g). Rindió 0,045 g.
m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%)
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,06 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,57 (1H, t), 3,92 (3H, s).

Ejemplo 9

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida



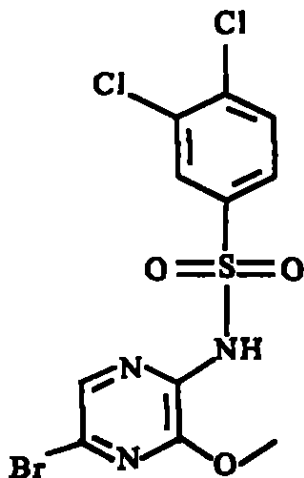
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,2 g). Rindió 0,059 g.

m/e 410/2/4/6 (M-1', 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,64 (1H, dd), 3,92 (3H, s).

Ejemplo 10

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida



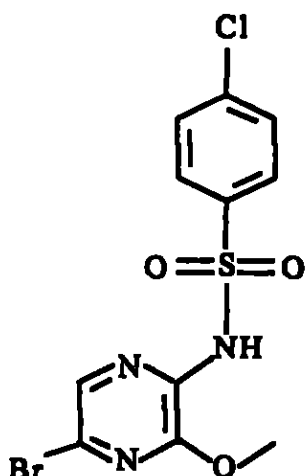
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,15 g) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,09 g.

m/e 410/2/4/6 (M-1', 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, s), 8,00-7,85 (3H, m), 3,94 (3H, s).

Ejemplo 11

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-4-clorobencenosulfonamida



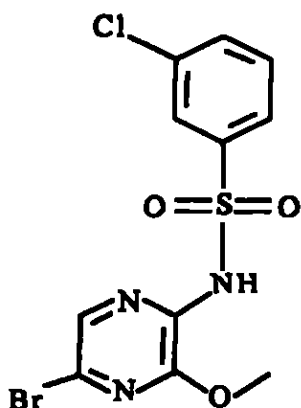
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,13 g.

m/e 376/8/380 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,3 (1H, br s), 7,97 (2H, d), 7,91 (1H, s), 7,66 (2H, d) 3,93 (3H, s).

Ejemplo 12

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3-clorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,14 g.

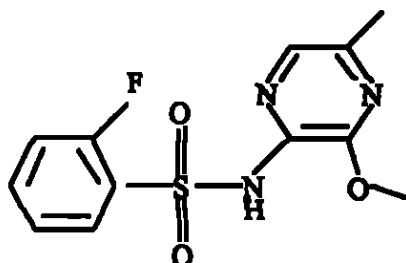
66

m/e 376/8/380 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,00-7,90 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,64 (1H, ts), 3,94 (3H, s).

Ejemplo 13

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-fluorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo

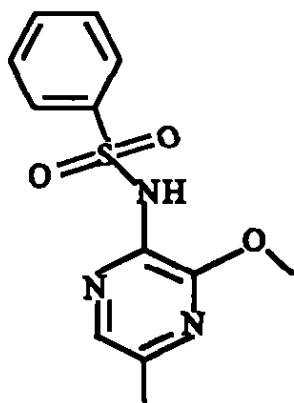
m/c 298 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,05 (1H, br s), 7,85-7,95 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 3,90 (3H, s), 2,30 (3H, s).

PF 150-152°C.

Ejemplo 14

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-bencenosulfonamida

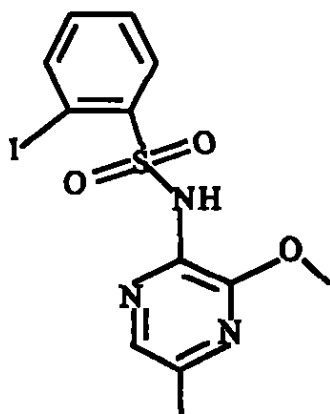


Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina y cloruro de bencenosulfonilo

PF 138-139°C.

Ejemplo 15

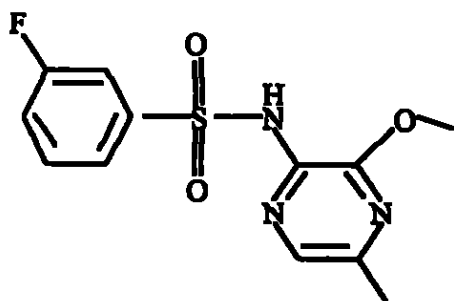
N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-yodobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina y cloruro de 2-yodobencenosulfonilo

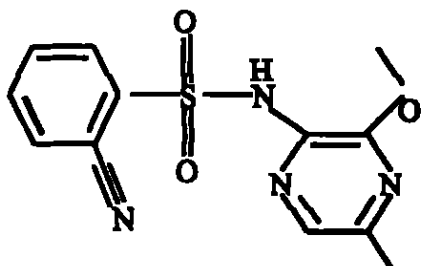
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 10,75 (1H, br s), 8,05-8,15 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,30 (1H, dt), 3,90 (3H, s), 2,30 (3H, s).

PF 140-141°C.

Ejemplo 16***N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida**

Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo

PF 95-97°C.

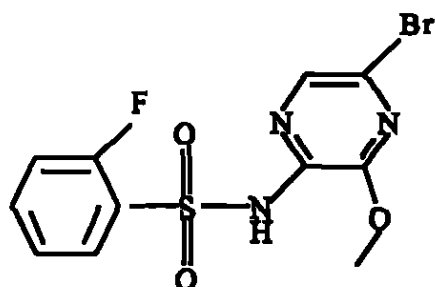
Ejemplo 17***N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida**

Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo

m/c 305 (M^+1 , 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,85 (H, dt), 7,80 (H, dt), 7,60 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,30 (3H, s).

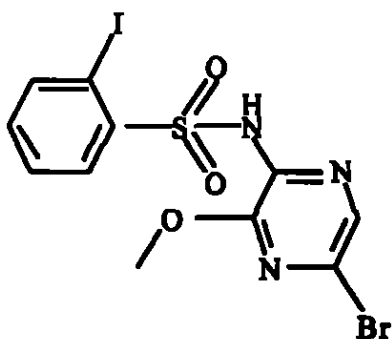
Ejemplo 18***N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida**



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente)
usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina y cloruro de bencenosulfonilo
m/e 344 (M-1', 100%)

Ejemplo 19

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)2-yodobencenosulfonamida



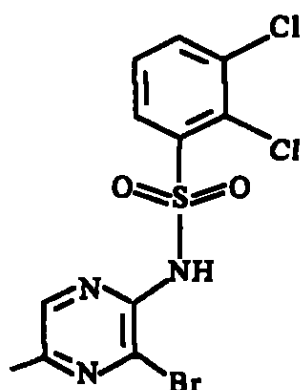
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente)
usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina y cloruro de 2-yodobencenosulfonilo .
m/e 470 (M-1', 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,30 (1H, br s), 8,0-8,1 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,60 (H, dt). 7,30 (1H, dt), 3,95 (3H, s).

Ejemplo 20

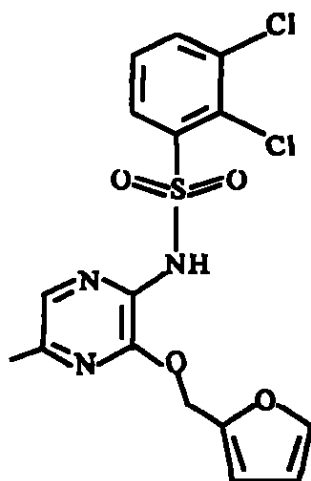
2,3-dicloro-*N*-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,84 g) y cloruro de 2,3-dicloro (1,1 g). Rinde 0,92 g.

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida



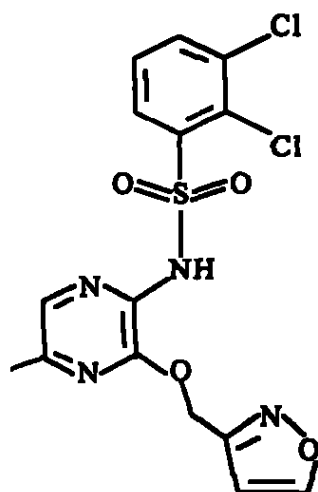
Se agregó hidruro de sodio (0,04 g de una dispersión 60% en aceite) a alcohol de furfurilo (0,034 g) en 1,2-dimetiloxietano (1 mL). Después de .5 minutos se agregó *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 20, parte a) (0,1 g) y la mezcla se calentó a 40°C. Después de 16 horas se agregó ácido nítrico acuoso 5% (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice se elusionada con diclorometano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,02 g).

m/c 412 (M⁺1⁺, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11.33 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 6.61-6.58 (1H, m) 6.50-6.45 (1H, m) 5.33 (2H, s) 2.32 (3H, s).
PF 127-129°C.

Ejemplo 21

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

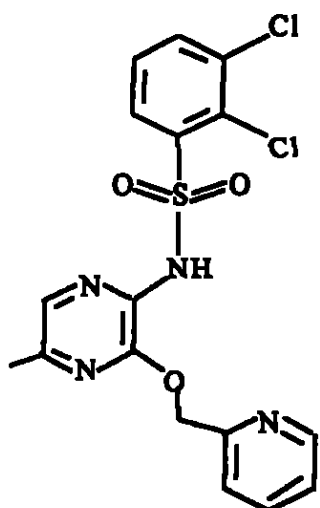


Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando (5-metil-3-isoxazolil)metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,05 g. m/c 429 (M^+1^+ , 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.64 (1H, br s), 7.47 (1H, t), 6.63 (1H, s) 5.37 (1H, s) 2.41 (3H, s) 2.29 (3H, s).
PF 155-156°C.

Ejemplo 22

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



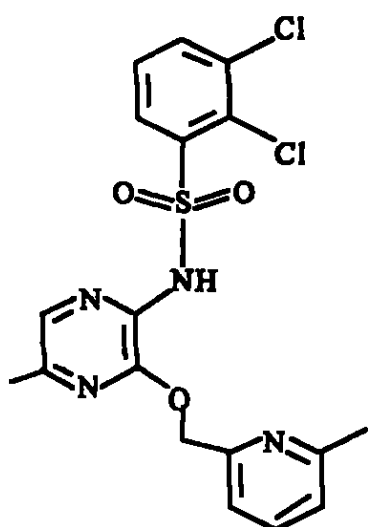
Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando pirridina-2-metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,07 g.

m/c 475 (M^+1^+ , 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,57-8,54 (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,83 (1H, dt), 7,65-7,50 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,35-7,30 (1H, m), 5,44 (2H, s), 2,26 (3H, s).

Ejemplo 23

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando 6-metilpiridina-2-metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,023 g.

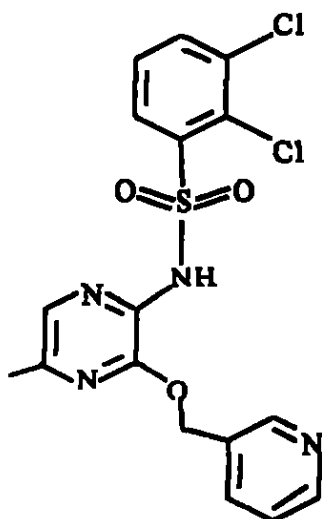
m/c 439 (M^+1^+ , 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,70 (1H, t), 7,59 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 7,34 (1H, d) 7,19 (1H, d) 5,39 (2H, s) 2,47 (3H, s) 2,26 (3H, s).

PF 164-165°C.

Ejemplo 24

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando piridina-3-metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,023 g.

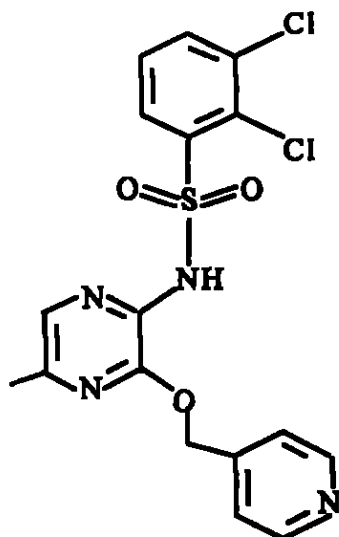
m/c 425 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,74 (1H, d), 8,55 (1H, dd), 8,03 (1H, dd), 7,95-7,85 (2H, m), 7,59 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 7,42 (1H, dd) 5,41 (2H, s) 2,29 (3H, s) 2,26 (3H, s).

PF 160-161°C.

Ejemplo 25

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando piridina-4-metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,009 g.

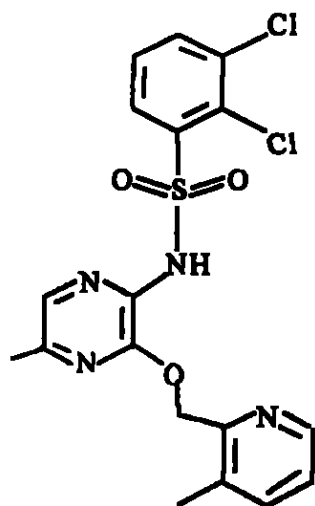
m/e 425 (M^+1^+ , 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,57 (2H, d), 8,05 (1H, dd), 7,89 (1H, dd), 7,60 (2H, s), 7,55 (1H, t), 7,50 (2H, d), 5,43 (2H, s) 2,26 (3H, s).

PF 183-184°C.

Ejemplo 26

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando 3-metilpiridina-2-metanol (0,05 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,021 g.

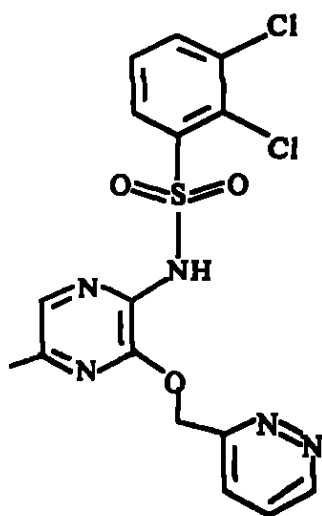
m/c 439 (M^{+1+} , 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,36 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,83 (1H, dd), 7,64 (1H, d), 7,60 (2H, br s), 7,49 (1H, t), 7,31 (1H, dd), 5,40 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,29 (3H, s).

PF 137-138°C.

Ejemplo 27

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 20 usando piridazina-3-metanol (0,01 g) y *N*-(3-bromo-5-metil-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,15 g). Rindió 0,038 g.

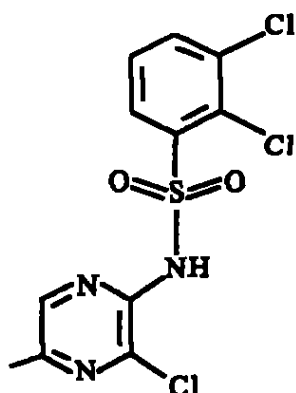
m/e 424 (M^{+1+} , 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 11,47 (1H, br s), 9,21 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 8,00-7,95 (1H, m), 7,88 (1H, d), 7,80-7,75 (1H, m), 7,62 (1H, br s), 7,54 (1H, t), 5,65 (2H, s), 2,27 (3H, s). PF 119-124°C.

Ejemplo 28

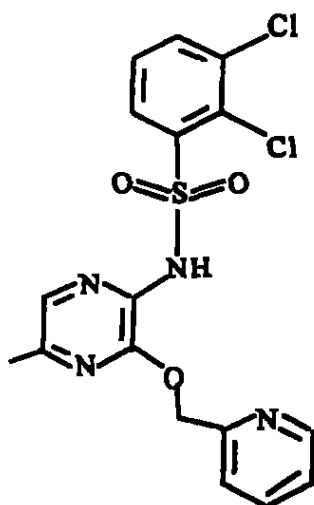
2,3-dicloro-*N*-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida



2,3-dicloropirazina (2,6 g), 2,3-diclorobencenosulfonamida (4,0 g) y carbonato de potasio (10,0 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se calentaron a 75°C. Después de 16 horas se agregó ácido nítrico acuoso 5% (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título (1,5 g).

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida.



Se agregó hidruro de sodio (0,5 g de una dispersión 60% en aceite) a piridina-2-metanol (0,088 g) en 1,2-dimetoxietano (3,0 mL). Después de 5 minutos se agregó 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,1 g) y la mezcla se calentó a 70°C. Después

de 4 horas se agregó ácido cítrico acuoso 5% (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice se elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,06 g).

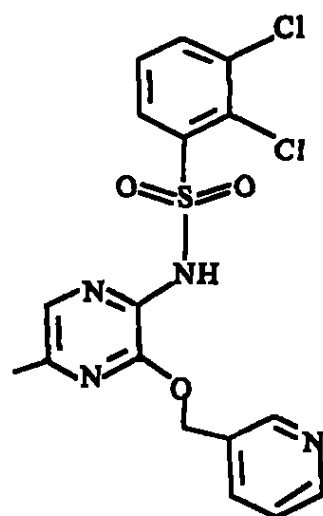
m/e 411 (M^+1^+ , 100%)

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,57 (1H, d), 8,13 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,90-7,75 (2H, m), 7,75-7,65 (1H, m), 7,65-7,55 (2H, m) 7,40-7,30 (1H, m) 5,49(2H, s)

PF 167-168°C.

Ejemplo 29

2,3-dicloro-*N*-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 28 usando piridina-3-metanol (0,09 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,042 g.

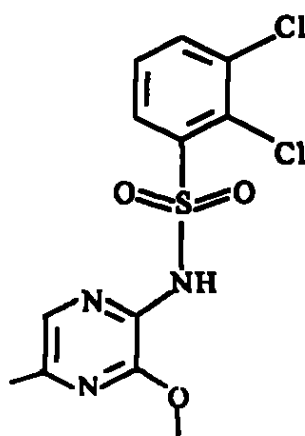
m/e 409 ($\text{M}-1^+$, 100%)

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,70 (1H, s), 8,65 (1H, d), 8,28 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,70-7,67 (2H, m), 7,61 (1H, d), 7,40-7,35 (2H, m) 5,45 (2H, s).

PF 138-139°C.

Ejemplo 30

2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se calentó a 85°C 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 28, parte a) (0,2 g) en metóxido de sodio 10% en metanol (10 mL). Después de 4 horas se agregó ácido cítrico acuoso 5% (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x150 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g).

m/c 334 (M + 1⁺, 100%)

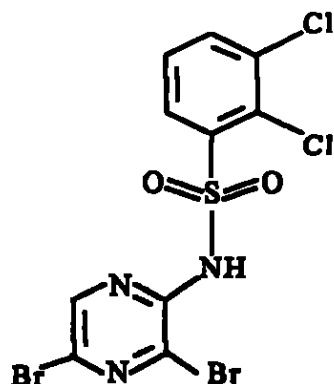
¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,54 (1H, br s), 8,10 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,85-7,75 (1H, m), 7,70-7,55 (1H, m), 7,59 (1H, t) 3,90 (3H, s)

PF 183-184°C.

Ejemplo 31

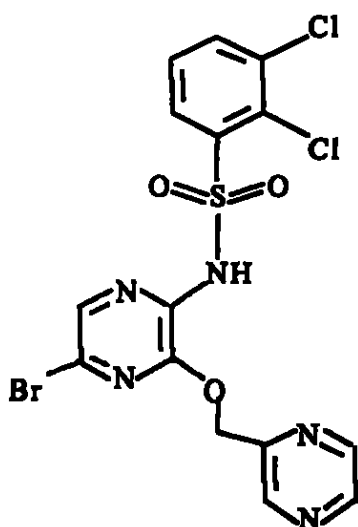
***N*-[5-bromo-3-(2-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**

a) 2,3-dicloro-*N*-(3,5-sibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del ejemplo I (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 3,5-dibromo-2-pirazinamina (2,9 g) y cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo. Rindió 4,4 g.

b) *N*-[5-bromo-3-(2-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se agregó hidruro de sodio (0,5 g de una dispersión 60% en aceite) a pirazina-2-metanol (0,04 g) en 1,2-dimetoxietano (3,0 mL). Después de 5 minutos se agregó 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,12 g) Después de 0,5 horas se agregó ácido cítrico acuoso 5% (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice se elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,06 g).

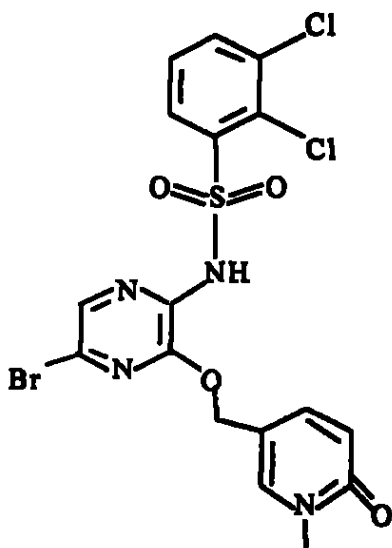
m/e 489 ($M-1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO) δ 9,00 (1H, s), 8,66 (2H, s), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, t) 5,53 (2H, s)

PF 207-209°C.

Ejemplo 32

***N*-[5-bromo-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



Se preparó por el método del ejemplo 31 usando 5-hidroximetil-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,1 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,16 g). Rindió 0,035 g.

m/e 521 ($M+1^+$, 100%)

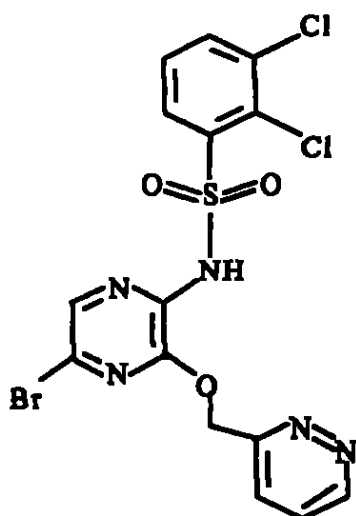
$^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO) δ 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,90-7,87 (2H, m), 7,60-7,50 (2H, m), 6,42 (1H, d), 5,10 (2H, s) 3,41 (3H, s)

PF 169-170°C.

Ejemplo 33

***N*-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**

81



Se preparó por el método del ejemplo 31 usando piridazina-3-metanol (0,07 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)benzenosulfonamida (0,15 g). Rindió 0,06 g.

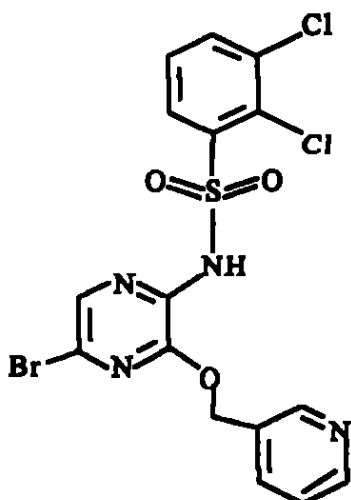
m/e 489 (*M*-1⁺, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 9,23 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,99 (H, dd), 7,92 (H, dd), 7,91 (1H, s), 7,80 (1H dd), 7,56 (1H, t) 5,67 (2H, s)

PF 115-120°C.

Ejemplo 34

N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 31 usando piridina-3-metanol (0,44 g) y 2,3-dicloro-

N-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (1,0 g). Rindió 0,6 g.

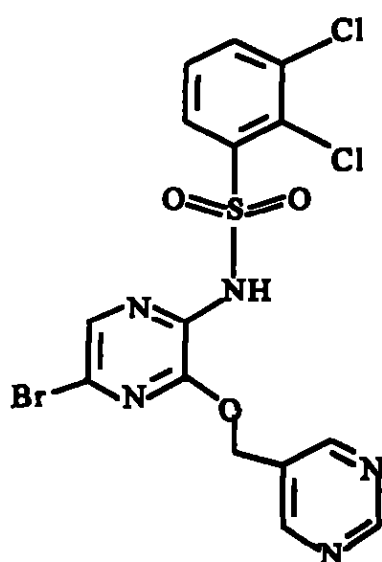
m/c 491 (*M*+1⁺, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,78 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 8,06 (1H, d), 7,99 (1H, dt), 7,91 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,55-7,50 (1H, m) 5,44 (2H, s).

PF 204-206°C.

Ejemplo 35

N-[5-bromo-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 31 usando pirimidina-3-metanol (0,035 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,16 g). Rindió 0,028 g.

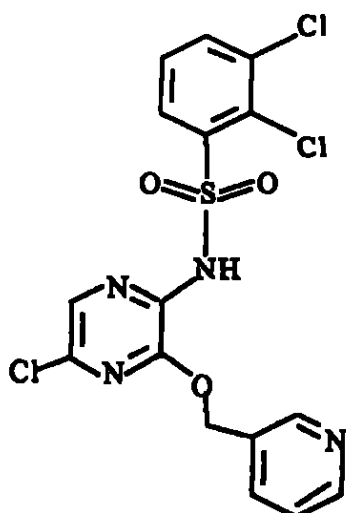
m/c 490 (*M*-1⁺, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 9,21 (1H, s), 9,02 (2H, s), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,91 (1H, s), 7,56 (1H, t), 5,45 (2H, s).

PF 208-209°C.

Ejemplo 36

N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 31 usando piridina-3-metanol (0,13 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,3 g). Rindió 0,19 g.

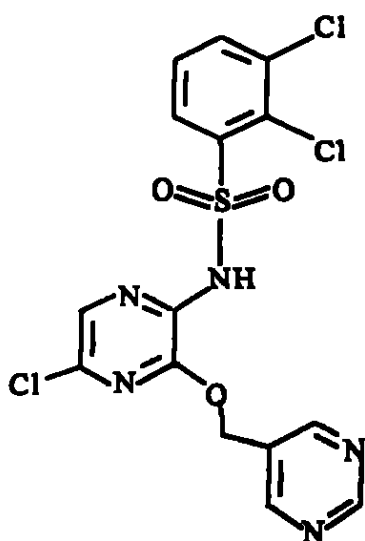
m/e 447 ($M+1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,78 (1H, s), 8,59 (1H, dd), 8,06 (1H, dd), 7,96 (1H, dt), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 5,44 (2H, s).

PF 200-204°C.

Ejemplo 37

N-[5-cloro-3-(5-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 31 usando pirimidina-5-metanol (0,035 g) y 2,3-

dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,07 g). Rindió 0,015 g.

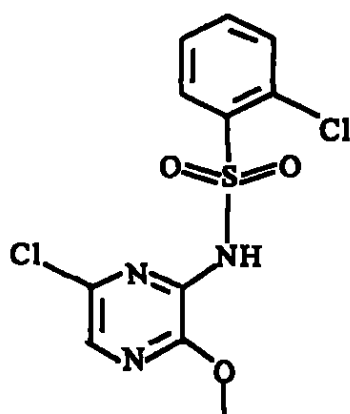
m/e 448 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 9,21 (1H, s), 9,02 (2H, s), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,56 (1H, t), 5,46 (2H, s).

PF 205-206°C.

Ejemplo 38

2-cloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,11 g.

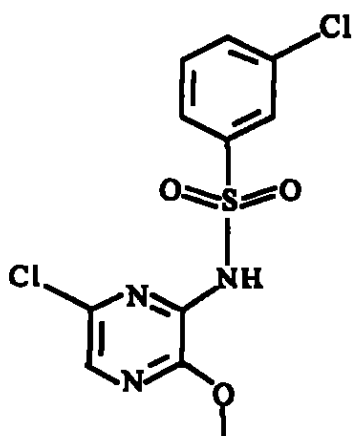
m/e 332 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,70-7,50 (3H, m), 3,91 (3H, s).

PF 172-173°C.

Ejemplo 39

3-cloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,1 g) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,14 g.

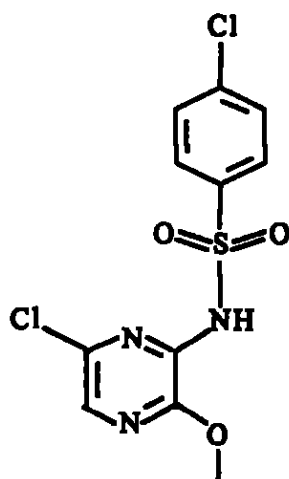
m/e 332 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ ,05 (1H, d), 7,93 (1H, dd), 7,90 (1H, s), 7,76 (1H, dd), 7,65 (1H, t) 3,92 (3H, s).

PF 126-127°C.

Ejemplo 40

4-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,1 g) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo

(0,13 g). Rindió 0,13 g.

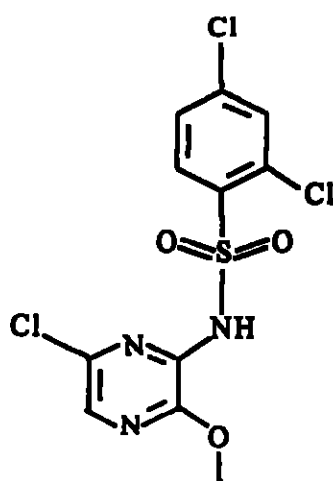
m/e 332 (M-1*, 100%)

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 7,99 (2H, dt), 7,89 (1H, s), 7,70 (2H, dt), 3,92 (3H, s).

PF 174-175°C.

Ejemplo 41

***N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida**



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,05 g) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,1 g). Rindió 0,07 g.

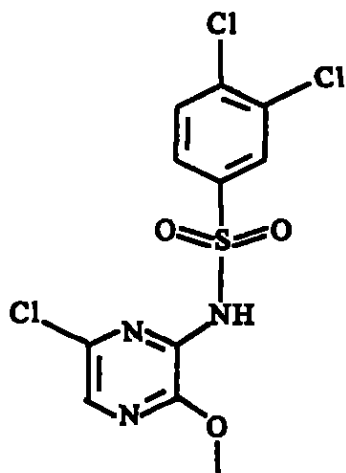
m/e 368 (M-1*, 100%)

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,13 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,85 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 3,91 (3H, s).

PF 189-190°C.

Ejemplo 42

***N*-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida**



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 6-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,05 g) y cloruro de 3,4-diclorobenceno-sulfonilo (0,09 g). Rindió 0,08 g.

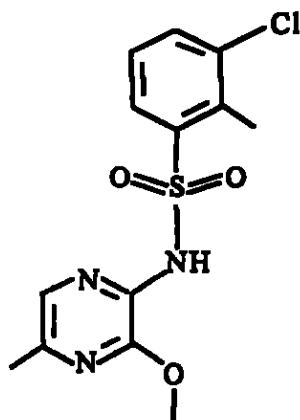
m/e 368 (M-1*, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,21 (1H, s), 7,93-7,90 (3H, m), 3,92 (3H, s).

PF 176-177°C.

Ejemplo 43

3-cloro- N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-piramizina (0,1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbenceno-sulfonilo (0,19 g). Rindió 0,08 g.

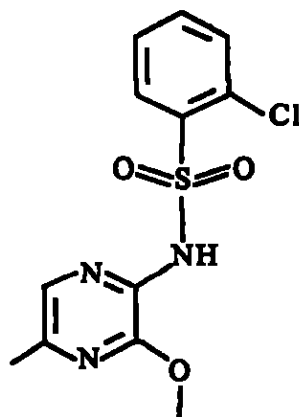
m/e 328 (M+1*, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 11,09 (1H, br s), 7,95 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,54 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 3,88 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,27 (3H, s).

PF 133-135°C.

Ejemplo 44

2-cloro- *N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



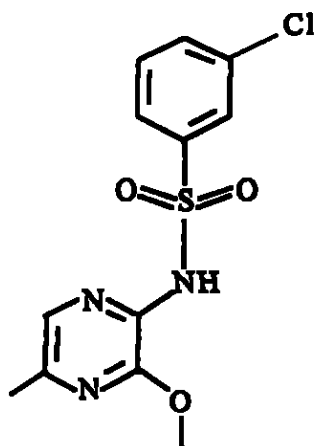
Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,06 g.

m/e 314 ($M+1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 11,07 (1H, br s), 8,06 (1H, d), 7,69-7,46 (4H, m), 3,90 (3H, s), 2,24 (3H, s).

Ejemplo 45

3-cloro- *N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-piramizinamina (0,1 g) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,18 g). Rindió 0,042 g.

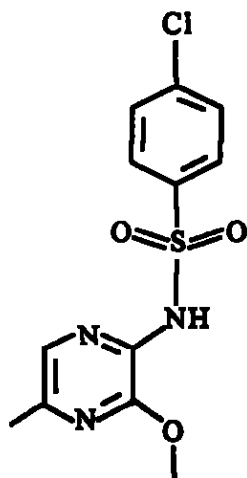
m/e 314 (M+1*, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,89 (1H, br s), 7,97 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,65-7,58 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,29 (3H, s).

PF 123-125°C.

Ejemplo 46

4-cloro- N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-piramizinamina (0,1

g) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0,18 g). Rindió 0,06 g.

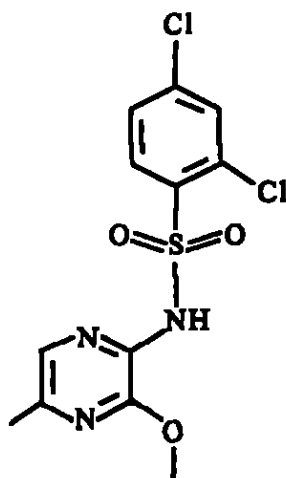
m/e 314 (M+1*, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,83 (1H, br s), 7,96 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,60 (1H, s), 3,88 (3H, s), 2,28 (3H, s).

PF 155-156°C.

Ejemplo 47

2,4-dicloro- *N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-piramizina (0,1 g) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,21 g). Rindió 0,041 g.

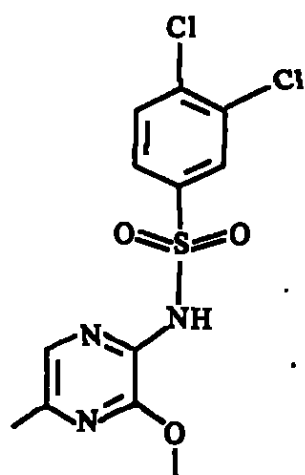
m/e 348 (M+1*, 100%)

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,64 (1H, dd), 7,54 (1H, br s), 3,87 (3H, s), 2,27 (3H, s).

PF 135-136°C.

Ejemplo 48

3,4-dicloro- *N*-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5-metil-2-piramizinamina (0,1 g) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,21 g). Rindió 0,046 g.

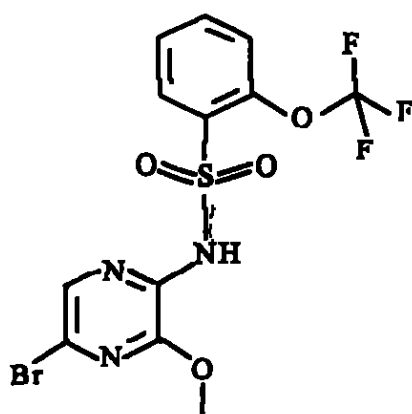
m/e 348 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 10,97 (1H, s), 8,14 (1H, d), 7,91 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 7,63 (1H, s) 3,89 (3H, s), 2,27 (3H, s).

PF 148-149°C.

Ejemplo 49

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2-trifluorometoxibencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-piramizinamina (0,01 g) y cloruro de 2-

trifluorometoxibencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,097 g.

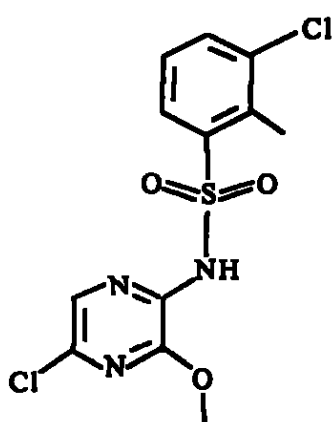
m/e 428 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,03 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,82-7,74 (1H, m), 7,60-7,52 (2H, m), 3,92 (3H, s)

PF 156-157°C.

Ejemplo 50

3-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,01 g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,085 g.

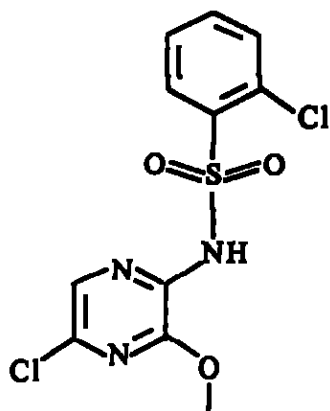
m/e 346 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, d), 7,69 (1H, br s), 7,64 (1H, s), 7,61 (2H, d), 7,30 (1H, t), 4,04 (3H, s), 2,73 (3H, s)

PF 150-152°C.

Ejemplo 51

2-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,01 g) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,082 g.

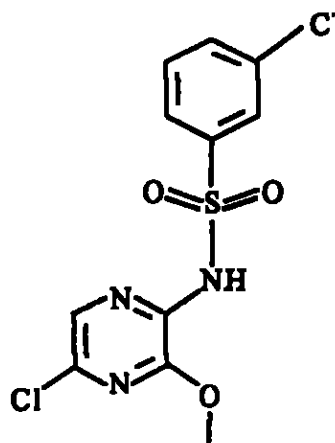
m/e 332 (M+1', 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,33 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,64-7,62 (1H, m), 7,61 (H, s), 7,50-7,42 (2H, m), 4,04 (3H, s)

PF 190-192°C.

Ejemplo 52

3-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,01 g) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo

(0,13 g). Rindió 0,095 g.

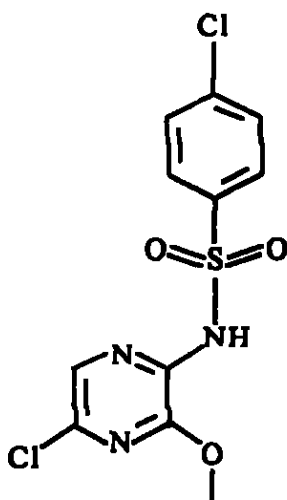
m/c 332 (M+1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,68-7,53 (2H, m), 7,46 (1H, t), 4,02 (3H, s)

PF 129-130°C.

Ejemplo 53

4-cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,01 g) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,05 g.

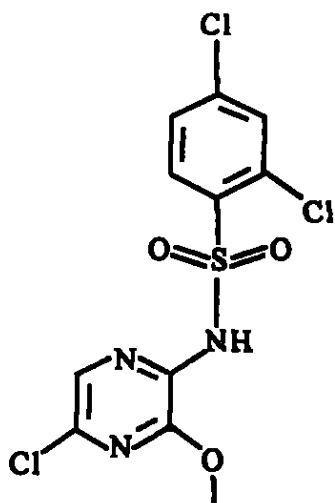
m/c 332 (M+1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,07 (2H, d), 7,75 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,49 (2H, d), 4,02 (3H, s)

PF 179-180°C.

Ejemplo 54

N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-piramizina (0,01 g) y cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (0,13 g). Rindió 0,045 g.

m/e 368 (M-1', 100%)

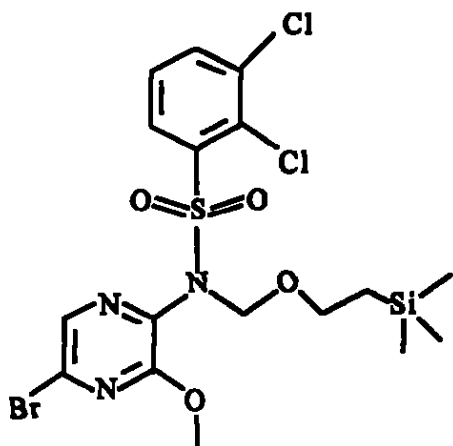
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,27 (1H, d), 7,78 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,43 (1H, d) 4,05 (3H, s)

PF 170-171°C.

Ejemplo 55

2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

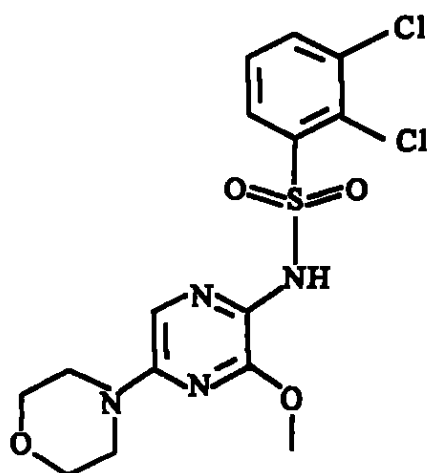
a) *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida



Una mezcla de *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 8) (0,40 g), diisopropiletilamina (0,26 g) y [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (0,25 g) en diclorometano (50 mL) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,40 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,09 (1H, s), 7,96 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,29 (1H, t), 5,24 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,77 (2H, m), 0,86 -0,82 (2H, m), 0,00 (9H, s).

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,30 g) y morfolina (0,45 g) en acetonitrilo (10 mL) se calentaron a 50°C. Después de 16 horas, la solución se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título con el grupo SEM unido, como un sólido blanco. El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético (5,0 mL) y diclorometano (5,0 mL). Después de 2 horas se evaporó la solución. La cromatografía sobre gel de sílice elusionada con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,06 g).

m/c 417 (M-1⁺, 100%)

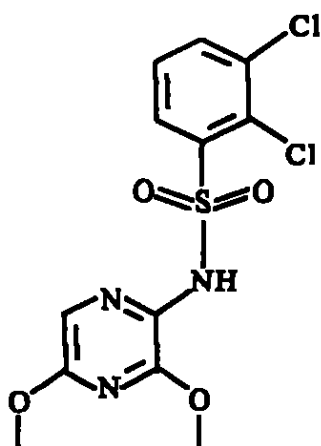
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,17 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,41 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,16 (1H, s)

3,89 (3H, s), 3,80-3,75 (4H, m), 3,40 -3,35 (4H, m).

PF 167-168°C.

Ejemplo 56

2,3-dicloro-*N*-(3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se agitó a la temperatura ambiente *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[(2-(trimetilsilanyl)etoxi)metil]bencenosulfonamida (0,30 g). Después de 16 horas la solución se evaporó hasta secar y se agregaron diclorometano (10 mL y ácido trifluoroacético (10 mL). Después de 2 horas, la mezcla se evaporó hasta secar, se agregó diclorometano y se removieron las sales inorgánicas mediante filtración. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,1 g)

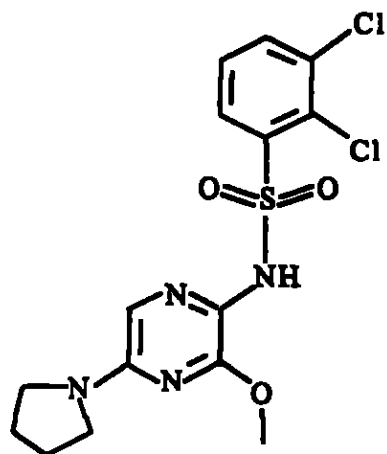
m/e 364 ($M+1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,50 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,26 (1H, s) 3,98 (3H, s), 3,87 (3H, s).

PF 138-139°C.

Ejemplo 57

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(1-pirrolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 55 usando pirrolidina (0,4 g) y *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,3 g). Rindió 0,045 g.

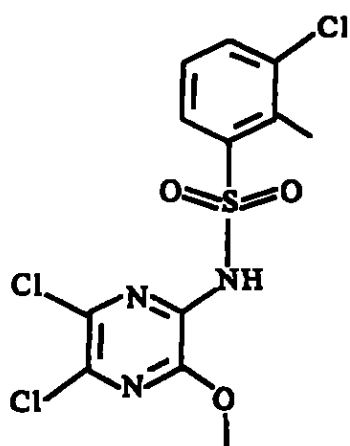
m/c 403 ($M+1^+$, 100%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,30 (1H, t), 7,21 (1H, s), 6,99 (1H, s) 3,81 (3H, s) 3,40-3,35 (4H, m), 2,00-1,95 (4H, m)

PF 179-180°C.

Ejemplo 58

3-cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 3-cloro-2-

metilbencenosulfonilo (0,14 g). Rindió 0,13 g.

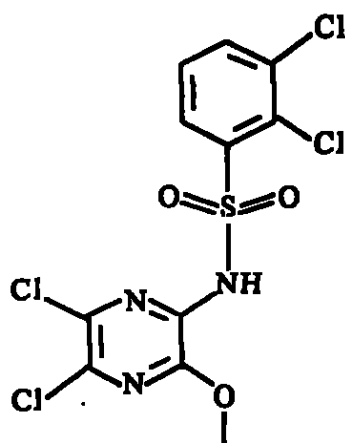
m/e 381 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,25 (1H, d), 7,65 (1H, br s), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H, t), 4,04 (3H, s), 2,73 (3H, s)

PF 177-178°C.

Ejemplo 59

2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 3-diclorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,12 g.

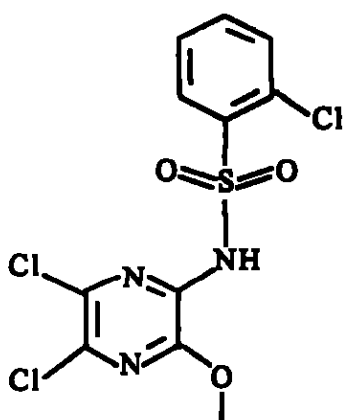
m/e 402 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,31 (1H, d), 7,81 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,45 (1H, t), 4,05 (3H, s)

PF 177-178°C.

Ejemplo 60

2-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 2-clorobenceno-sulfonilo (0,13 g). Rindió 0,096 g.

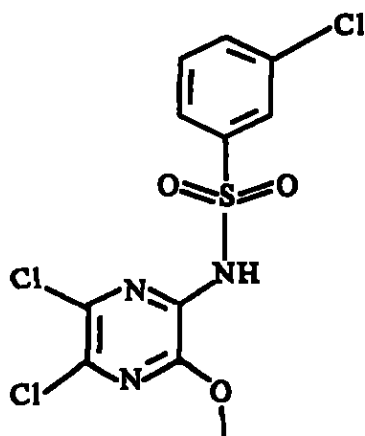
m/e 367 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, br s), 7,58-7,45 (3H, m), 4,04 (3H, s)

PF 217-218°C.

Ejemplo 61

3-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)benzenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 3-clorobenceno-sulfonilo (0,13 g). Rindió 0,047 g.

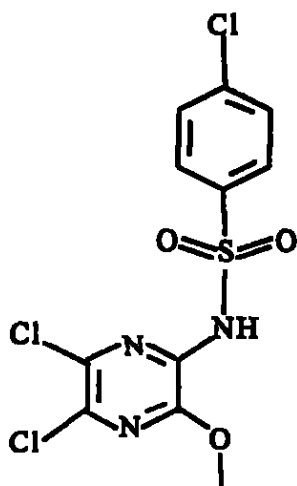
m/c 367 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,19 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,59 (1H, br s), 7,50 (1H, t), 4,02 (3H, s)

PF 171-172°C.

Ejemplo 62

4-cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 4-clorobenceno-sulfonilo (0,13 g). Rindió 0,09 g.

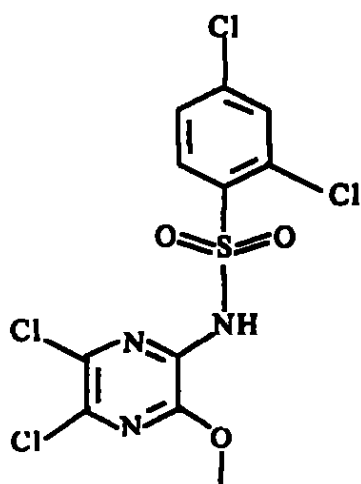
m/c 367 (M-1⁺, 100%)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,11 (2H, d), 7,57 (1H, br s), 7,50 (2H, d), 4,02 (3H, s)

PF 186-187°C.

Ejemplo 63

2,4-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 2,4-clorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,076 g.

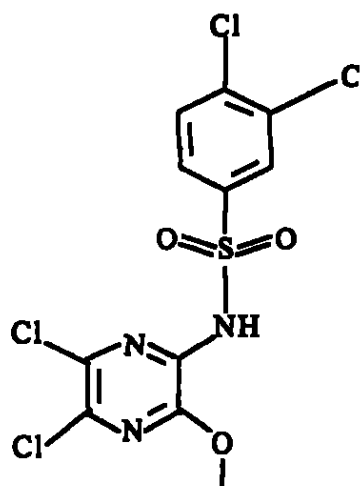
m/c 402 (M-1⁺, 100%)

¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,30 (2H, d), 7,76 (1H, br s), 7,50 ((1H, s), 7,48 (1H, d), 4,05 (3H,s)

PF 171-172°C.

Ejemplo 64

3,4-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)benzenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,1 g) y cloruro de 3,4-clorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,11 g.

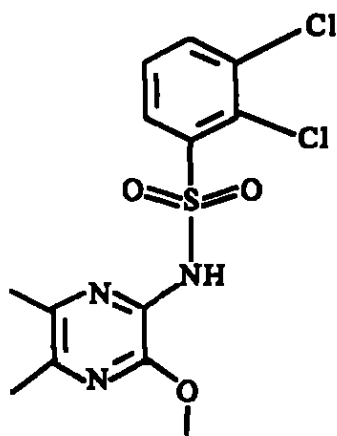
m/e 402 ($M-1^+$, 100%)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,30 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 4,3 (3H, s)

PF 189-191°C.

Ejemplo 65

2,3-dicloro-N-(3-metoxi-5,6-dimetil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se preparó por el método del Ejemplo 1 usando 3-metoxi-5,6-dimetil-2-pirazinamina (0,07 g) y cloruro de 2,3-clorobencenosulfonilo (0,15 g). Rindió 0,11 g.

m/e 360 (M-1⁺, 100%)

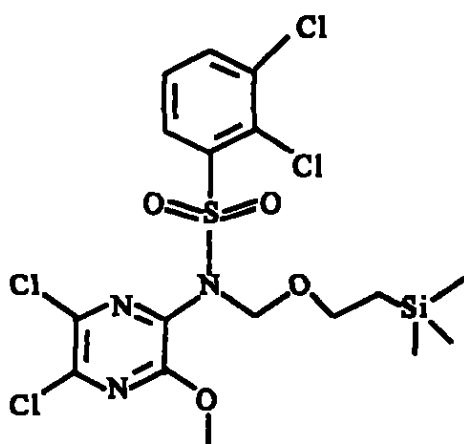
¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,32 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, t), 3,95 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,14 (3H, s).

PF 165-166°C.

Ejemplo 66

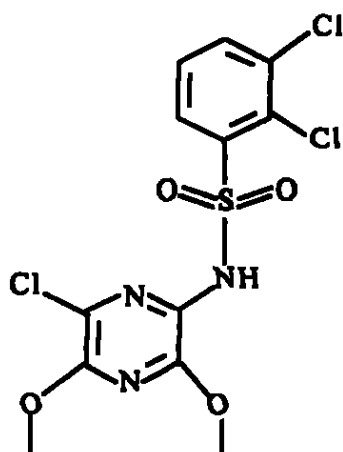
2,3-dicloro-N-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)N-{[2-(trimetilsilil) etoxi] metil} bencenosulfonamida



A una solución agitada de 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil) bencenosulfonamida (0,68 g) en diclorometano (20 mL) se agregó trietilamina (0,491 nL) seguida por cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,328 g) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL) y se extrajo en acetato de etilo (3x20 nL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,74 g).
¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,02 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,34 (1H, t), 5,22 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,73 (2H, dd), 0,91-0,79 (2H, m), -0,03 (9H, s)

b) 2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} bencenosulfonamida se disolvió en metanol (1,0 mL) y se agregó una solución de metóxido de sodio en metanol (0,1 mL de una solución 25% en metanol). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 mL) y se agitó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,028 g).

m/e 397 (M-1⁺, 100%).

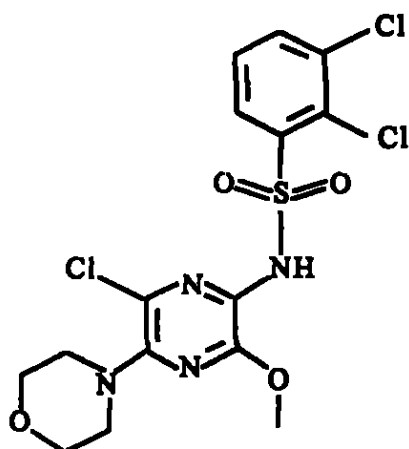
¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,26 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,41 (2H, br s), 4,02 (3H, s),

3,91 (3H, s).

PF 163-165°C.

Ejemplo 67

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



cloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)*N*-{[2-(trimetilsilil) etoxi] metil} benceno-sulfonamida (Ejemplo 66, parte a) (0,10 g) se disolvió en THF (1,0 mL) y se agregó una solución de morfolina (0,05 g) en THF. La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 mL) y diclorometano y se agitó a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,042 g).

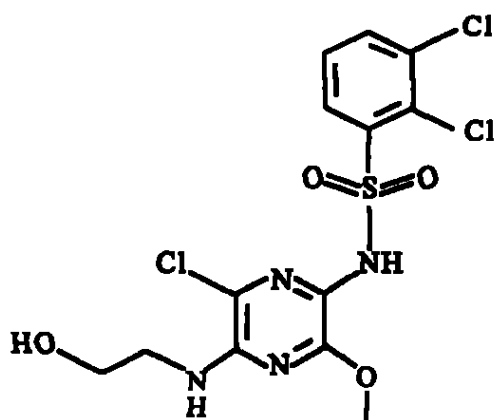
m/c 452 (M-1', 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,49 (1H, br s), 7,43 (1H, t), 3,96 (3H, s), 3,79 (4H, dd), 3,28 (4H, dd).

PF 150-151°C.

Ejemplo 68

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(2-hidroxietilamino)-3-metoxi-2-pirazinil] benceno-sulfonamida



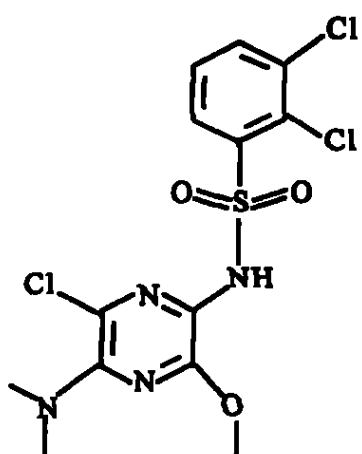
Preparado por el método del Ejemplo 67 usando 2-aminoetanol, (0,05 g) y 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} bencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,015 g.

m/c 426 (*M*-1', 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,31 (1H, s), 7,91 (2H, dd), 7,52 (1H, t), 6,89 (1H, br s), 4,71 (1H, t), 3,63 (3H, s), 3,53 (2H, dd), 3,40 (2H, dd).

Ejemplo 69

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-dimetilamino-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfamida



Preparado por el método del Ejemplo 67 usando dimetilamina (5 mL de una solución 2M en tetrahidrofurano) y 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} bencenosulfonamida (0,1 g). Rindió 0,015 g.

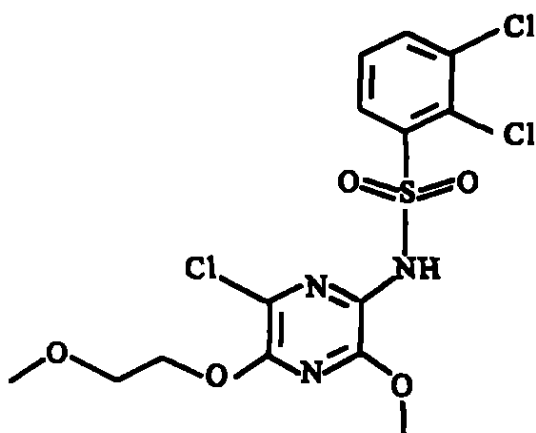
m/e 410 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7,99-7,93 (2H, m), 7,56 (1H, t), 3,74 (3H, s), 2,99 (6H, s)

PF 145-146°C.

Ejemplo 70

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se agregó hidruro de sodio (0,019 g de una dispersión 60% en aceite) a una solución de 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil } bencenosulfonamida (0,25 g) en 2-metanol (3,0 mL) a la temperatura ambiente. Después de 16 horas se evaporó el disolvente y se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL). Después de 1 hora se concentró la mezcla de reacción y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,08 g).

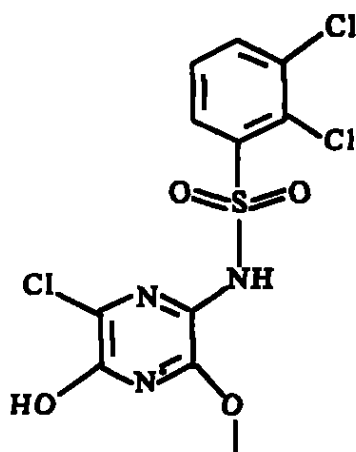
m/e 442 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 4,50-4,40 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,80-3,70 (2H, m), 3,42 (3H, s).

PF 193-194°C.

Ejemplo 71

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-hidroxi-3-metoxi-2-pirazinil] bencenosulfonamida



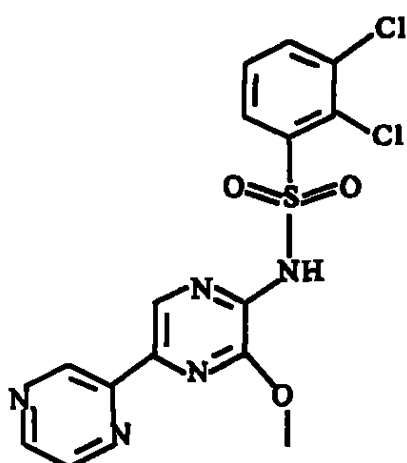
Se agregó hidróxido de tetrabutilamonio (0,28 g de solución acuosa 40%) a una solución de 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil} bencenosulfonamida (0,25 g) en 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) a la temperatura ambiente. Después de 16 horas se diluyó la solución con acetato de etilo (29 mL). La solución orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso (10 mL) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título que contenía el grupo SEM, como un sólido blanco (0,08 g). El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 mL) y diclorometano (2,0 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,027 g).

m/c 384 (*M*+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 12,56 (1H, s), 10,87 (1H, s), 7,96 (2H, t), 7,56 (1H, t), 3,74 (3H, s)

Ejemplo 72

2,3-dicloro-*N*-(6-metoxi-5-([2,2']bipirazinilil)]bencenosulfonamida



N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 55, parte a) (0,70 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g) y 2-(tributilestanil)pirazina (0,50 g) en tolueno (20 mL) se calentaron bajo nitrógeno a 100°C. Después de 16 horas, la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título protegido con el grupo SEM, como un sólido blanco. El sólido se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 mL) y diclorometano (2,0 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se agregó tolueno y se evaporó. El compuesto del título se cristalizó a partir de acetonitrilo para dar un sólido blanco (0,38 g).

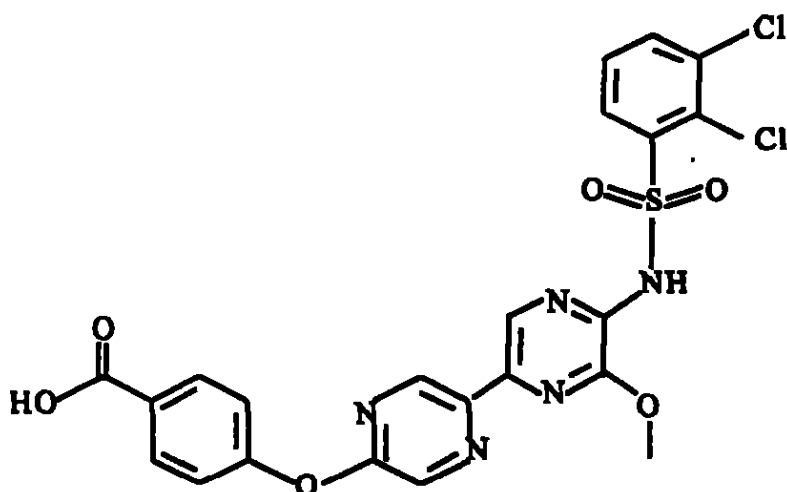
m/e 410 (*M*-1⁺, 100%).

¹H NMR (D₆ DMSO) δ 9,35 (1H, s), 8,69 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,40 (1H, br s), 8,14 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,61 (1H, t), 4,07 (3H, s)

PF 199-200°C

Ejemplo 73

Acido 4-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilo]benzóico



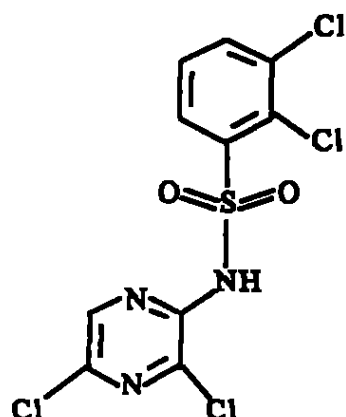
butiléster *terc* de ácido 4-hidroxibenzóico (0,13 g), *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 55, parte a) (0,35 g) y carbonato de cesio (0,42 g) en acetonitrilo (10 mL) se calentaron a 50°C. Después de 12 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título protegido con el grupo SEM y el grupo *terc* butilo como un aceite. El aceite se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregó tolueno y se evaporó para dar el compuesto como un sólido blanco (0,19 g). m/c 468 (M-1⁺, 100%).

¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (1H, d), 8,11 (2H, d), 7,80 (1H, br s), 7,71 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,12 (2H, d), 3,89 (3H, s)

PF 186-187°C

Ejemplo 74

2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 3,5-dicloro-2-pirazinamina (2,0 g) y clorur de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo (2,94 g). Rindió 3,0 g.

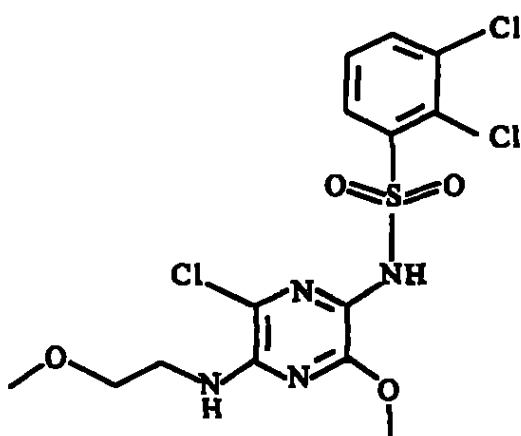
m/e 372 6 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,29 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,57 (1H, t)

PF 181-182°C.

Ejemplo 75

**2,3-dicloro-N-{6 cloro-3-metoxi-5-([2-metoxietil)amino]-2-pirazinil}
bencenosulfonamida**



Preparado por el método del Ejemplo 67 usando 2-metoxietilenamina (3 mL) y 2,3-

dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-trimetilsilil]etoxi} metil} benceno-sulfonamida (0,24 g). Rindió 0,08

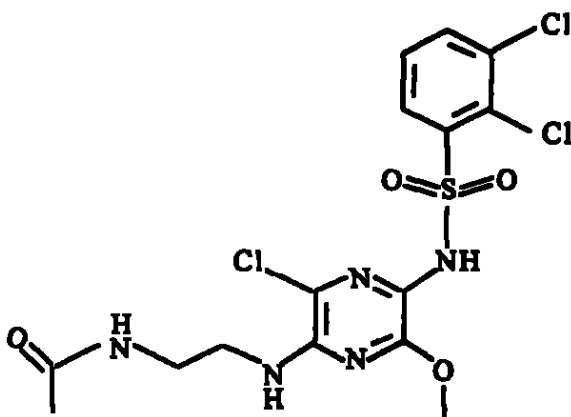
m/e 439 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 10,33 (1H, s), 7,92 (2H, dd), 7,52 (1H, t), 7,00 (1H, s) 3,64 (3H, s), 3,47 (4H, s), 3,24 (2H, dd)

PF 177-178°C.

Ejemplo 76

N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilamino]etil}acetamida



2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil} benceno-sulfonamida (Ejemplo 66, parte a) (0,26 g) se disolvió en acetonitrilo (1,0 mL) y se agregaron *N*-acetiletilenodiamina (0,055 mL) y trietilamina (0,19 mL). Después de 48 horas, la mezcla de reacción se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título protegido con el grupo SEM como un aceite. El aceite se disolvió en diclorometano (2 mL) y se agregó éterato de trifluoruro de boro (0,14 mL). Después de 2 horas, se agregó acetato de etilo (10 mL) y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso 5% (5 mL), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido (0,031 g).

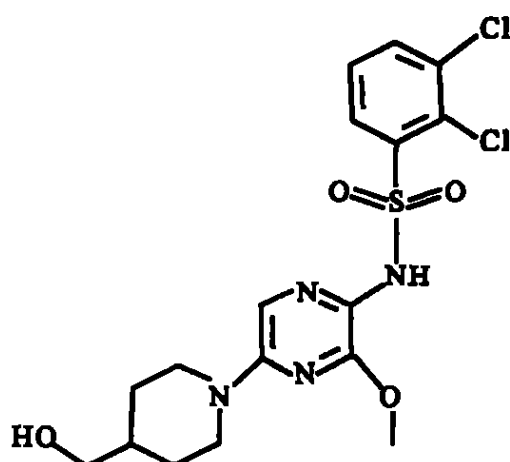
m/e 470 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,32 (1H, s), 7,93-7,88 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,10 (1H, s), 3,65 (3H, s), 3,40-3,10 (4H, m), 1,75 (3H, s)

PF 150-152°C

Ejemplo 77

2,3-dicloro-N-[5-hidroximetil-1-piperidinil]-3-metoxi-2-pirazinil] bencenosulfonamida



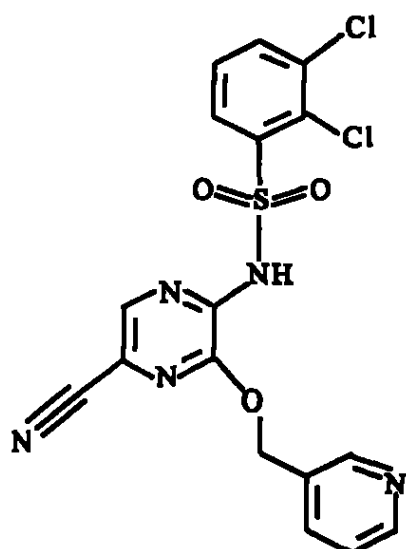
Preparado por el método del Ejemplo 55 usando 4-(hidroximetil)piperidina (0,4 g) y N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilanyl)etoxi]metil] - bencenosulfonamida (0,3 g). Rindió 0,012 g.

m/e 447 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,33 (1H, t), 7,20 (1H, s), 4,20-4,10 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,60-3,50 (2H, m), 2,90-2,70 (2H, m), 1,90-1,70 (3H, m), 1,40-1,20 (3H, m)

Ejemplo 78

2,3-dicloro-N-[5-ciano-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



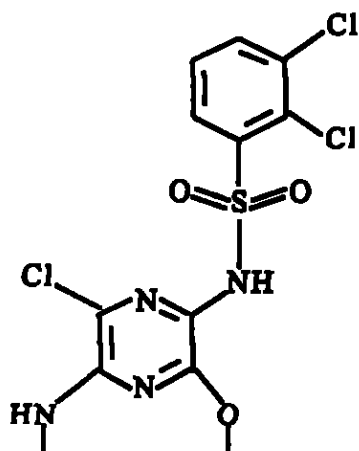
(Ejemplo 34) (0,15 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04 g) y cianuro de zinc (0,03 g) en *N*-dimetilformamida (5,0 mL) se calentaron a 70°C. Después de 5 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etil (30 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso 5% (5 mL), se secó (MgSi₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano que contenían ácido acético 1% dió el compuesto del título como un sólido (0,058 g).

m/c 436 (*M*+1⁺, 100%).

¹H NMR (D₆-DMSO) δ 8,70-7,65 (2H, m), 8,29 (1H, dd), 7,99 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 7,46 (1H, t), 7,40-7,35 (1H, m), 5,45 (2H, s)

Ejemplo 79

2,3-dicloro-*N*-(6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-2-pirazinil)bencenosulfonamida



3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil) etoxi] metil} benceno-sulfonamida (Ejemplo 66, parte a) (0,25 g) se disolvió en metanol (1,0 mL) y se agregó metilamina (2,0 mL de solución acuosa 40%). Después de 16 horas se dividió la solución entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (2,0 mL) y se agregó eterato de trifluoruro de boro (0,25 mL). Después de 1 hora, se agregó acetato de etilo (20 mL) y la solución se lavó con ácido cítrico acuoso 5% (5 mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano que contenían ácido acético 1% dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,05 g).

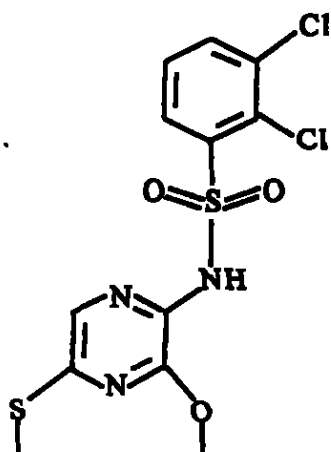
m/c 395 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,27 (1H, s), 7,95-7,87 (2H, m), 7,51 (1H, dd), 7,10-7,008 (1H, m), 3,64 (3H, s), 2,84 (3H, s)

PF 185-186°C

Ejemplo 80

2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metilsulfonil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-{[2-trimetilsilanil]etoxi] metil} bencenosulfonamida (0,30 g) y tiometóxido de sodio (0,05 g) en acetonitrilo (10 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano que contenían ácido acético 1% dió el compuesto del título con el grupo SEM unido. El compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 2 horas, se agregó tolueno (20 mL) y la solución se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,16 g). m/e 380 ($M+1^+$, 100%).

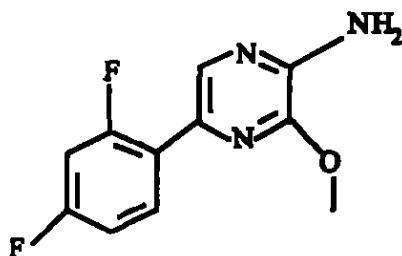
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,03 (3H, s), 2,48 (3H, s)

PF 141-142°C

Ejemplo 81

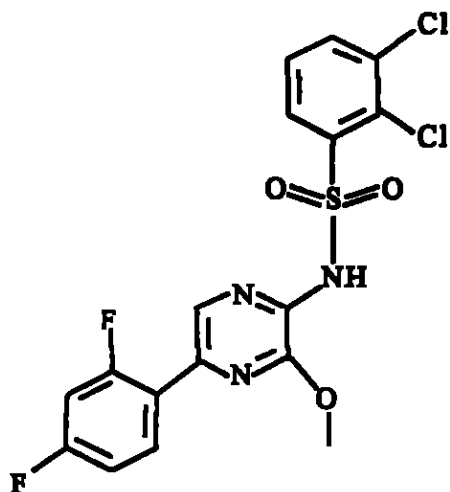
2,3-dicloro-*N*-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxil-2-pirazinil] bencenosulfonamida

a) 5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxil-2-pirazinamina



3-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,3 g), fluoruro de cesio (0,8 g), ácido 2,4-difluorobenzóico (0,4 g) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,04 g) en metanol (20 mL) se calentaron a 70°C. Después de 6 horas se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano para dar el compuesto del subtítulo (0,2 g).

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxil-2-pirazinil] bencenosulfonamida



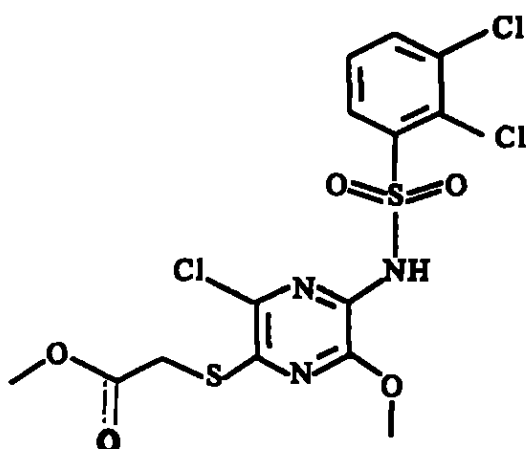
Preparado por el método del Ejemplo 1 usando 5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,2 g).. Rindió 0,06 g. m/e 444 (M-1⁺, 100%).

¹ H NMR (C6-DMSO) δ 8,15 (1H, d), 8,05-7,95 (2H, m), 7,93 (1H,d), 7,60 (1H,t), 7,45-7,35 (1H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 4,03 (3H, m)

PF 169-170°C.

Ejemplo 82

Metiléster de ácido [5-(2,3-diclorobencenosulfonamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil] acético



N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,40 g), metiléster de ácido mercaptoacético (0,1 g) y carbonato de cesio (0,6 g) en acetonitrilo (10 ,L) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 16 horas, la solución se diluyó con diclorometano, se filtró y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título con el grupo SEM unido. El compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL). Después de 2 horas se agregó tolueno (20 mL) y se evaporó la solución. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,15 g).

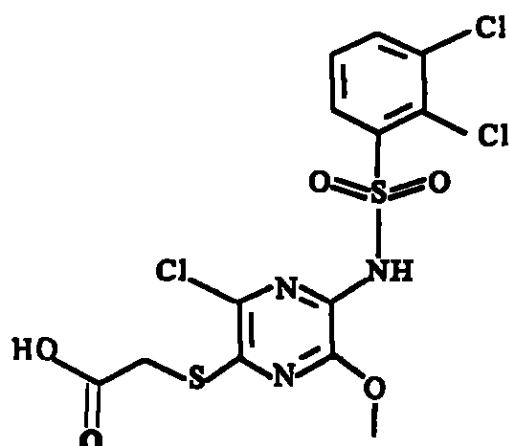
m/e 438 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,26 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,41 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,71 (3H, s)

PF 152-153°C.

Ejemplo 83

Acido [5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil]acético



Metiléster de ácido [5-(2,3-diclorobencenosulfonamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil] acético (Ejemplo 82) (0,1 g) e hidróxido de litio (0,04 g) en metanol (5 mL) y agua (1 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se evaporó y se agregó ácido cítrico acuoso saturado (5 mL). Se recogió el sólido blanco, se lavó con agua y se secó. Rindió 0,07 g.

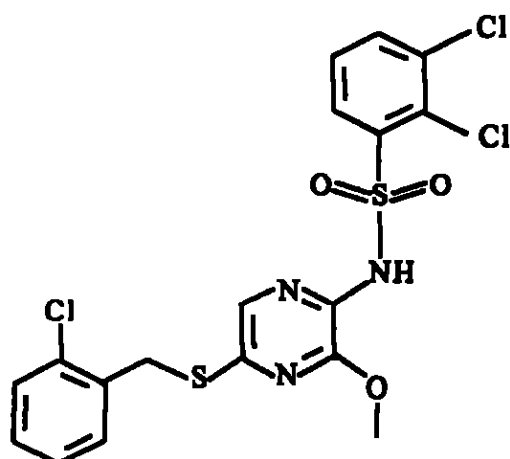
m/e 424 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,27 (1H, dd), 7,90 (1H, br s), 7,70 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,40 (1H, t), 3,98 (3H, s), 3,80 (2H, s).

PF 138-140°C.

Ejemplo 84

2,3-dicloro-*N*-[5-(2-clorobencenosulfonil)-3-metoxi-2-pirazinil] bencenosulfamida



Preparado por el método del Ejemplo 82 usando 2-clorobencilmercaptano (0,15 g) y *N*(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil) etoxi] metil] benceno sulfonamida (0,4 g). Rindió 0,18 g).

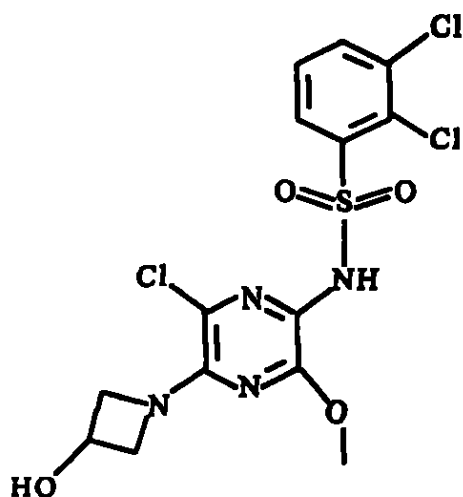
m/c 492 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,26 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,53 (1H, s), 7,40-7,30 (3H, m), 7,20-7,10 (2H, m), 4,39 (2H, s), 4,02 (3H, s)

PF 119-120°C.

Ejemplo 85

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-azetinil)-3-metoxi-2-pirazinil]benceno - sulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}benceno-sulfonamida (Ejemplo 66, parte a) (0,20 g), clorhidrato de acetidin-3-ol (0,082 g) y trietilamina (0,25 mL) en acetonitrilo (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se evaporó y se tituló con dietiléter. La solución etérea se evaporó y el residuo se disolvió en una solución 1 molar de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (6 mL). Después de 16 horas, se concentró la mezcla de reacción y la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/isohexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,024 g).

122

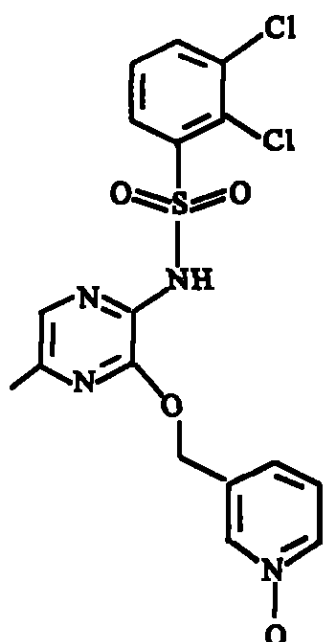
m/e 442 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 10,58 (1H, s), 7,92 (2H, d), 7,54 (1H, t), 5,66 (1H, s), 4,49 (1H, s), 4,36 (2H, t), 3,88 (2H, m), 3,67 (3H, s)

PF 93-95°C.

Ejemplo 86

2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(1-oxi-3-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida

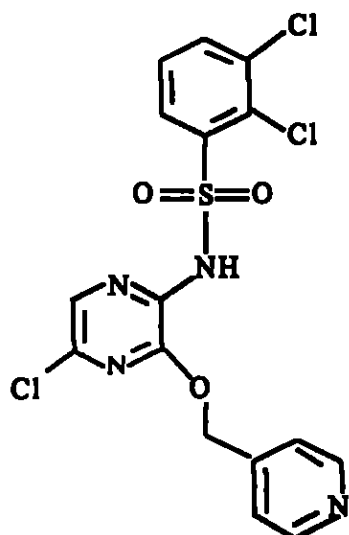


2,3-dicloro-*N*-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejempl 24) (0,2 g) y ácido 3-cloroperbenzónico (0,35 g) en diclorometano (4 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, la cromatografía sobre gel de sílice elusionando con metanol 5% en acetato de etilo que contenía ácidoacético 1% dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,16 g).

m/e 441 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,56 (1H, br s), 8,60 (1H, br s), 8,184 (1H, dt), 8,06 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 7,61 (1H, br s), 7,56 (1H, t), 7,50-7,40 (2H, m), 5,36 (2H, s), 2,28 (3H, s)

PF 223-228°C.

Ejemplo 87**2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida**

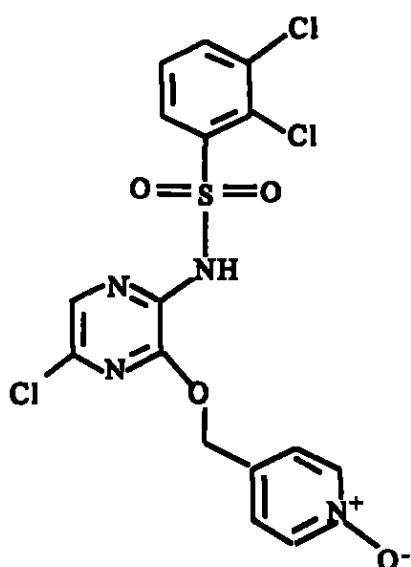
Preparado por el método del Ejemplo 31b usando piridina-4-metanol (0,4 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,4 g). Rindió 0,47 g

m/e 445 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,63 (2H, d), 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,55 (1H, t), 5,47 (2H, s).

PF 226-22°C se descompone.

Ejemplo 88**2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(1-oxi-4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida**



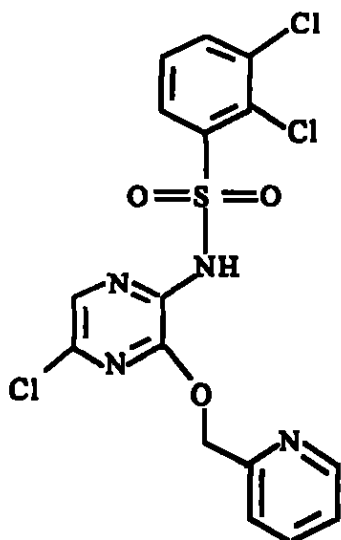
Preparado por el método del Ejemplo 86 usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 87) (0,1 g). Rindió 0,4 g. m/c 462 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 8,27 (2H, dt), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,60 (2H, d), 7,57 (1H, t), 5,38 (2H, s).

PF 208-211°C se descompone.

Ejemplo 89

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31b usando piridina-2-metanol (0,2g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,2 g). Rindió 0,1 g.

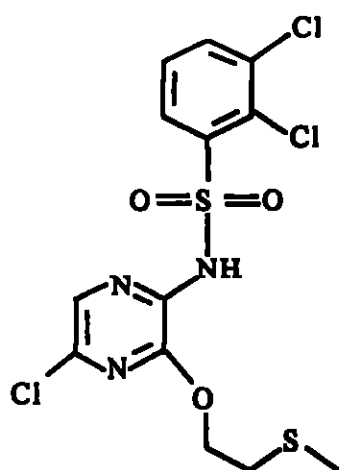
m/e 465 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,58 (2H, dt), 8,08 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,80-7,90 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,18-7,20 (1H, m), 3,47 (2H, s).

PF 147-148°C

Ejemplo 90

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-piridinilsulfaniletoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando 2-metilsulfoniletanol (0,05g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,1 g). Rindió 0,06 g.

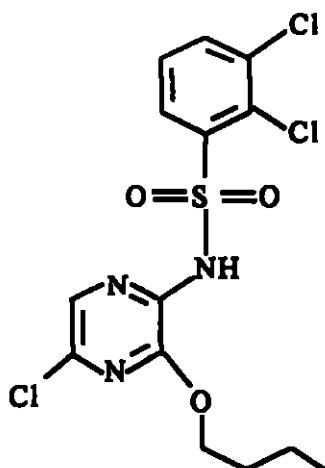
m/e 427 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,50-12,00 (1H, br s), 8,09 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,60 (1H, t), 4,47 (2H, t), 2,86 (2H, t), 2,14 (3H, s).

PF 140-141°C

Ejemplo 91

***N*-(3-butoxi-5-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando 1-butanol (0,05g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,1 g). Rindió 0,037 g.

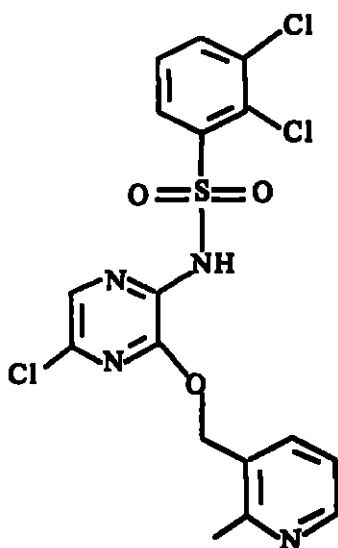
m/c 410 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,79 (1H, s), 7,57 (1H, t), 4,29 (2H, t), 1,60-1,75 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 0,95 (3H, s).

PF 133-134°C

Ejemplo 92

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-metil-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando (2-metil-3-piridinil)metanol (0,15g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,15 g). Rindió 0,06 g.

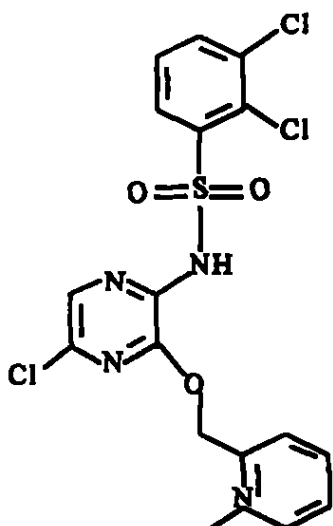
m/e 458 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,45 (1H, dd), 8,05 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,88 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 7,53 (1H, t), 7,32 (1H, dd), 5,40 (2H, s), 2,56 (3H, s).

PF 214-216°C

Ejemplo 93

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(6-metil-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando (6-metil-2-piridinil)metanol (0,15g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,15 g). Rindió 0,06 g.

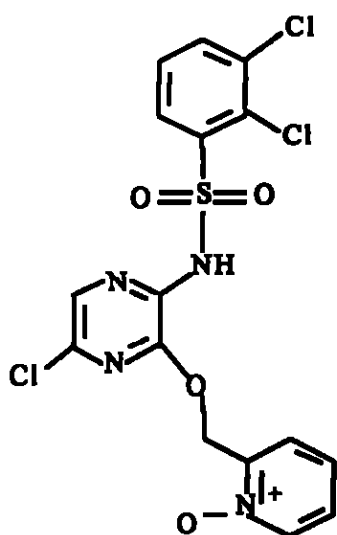
m/c 461 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, t), 7,42 (1H, d), 7,24 (1H, d), 5,42 (2H, s), 2,52 (3H, s).

PF 158-159°C

Ejemplo 94

2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] benceno-sulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 86 usando 2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 89) (0,2 g). Rindió 0,01. m/c 462 (M+I⁺, 100%).

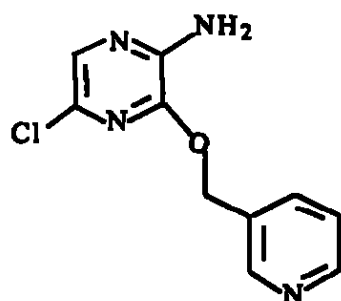
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,35-8,40 (1H, m), 8,09 (1H, dd), 7,80-7,90 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,40-7,50 (2H, m), 5,51 (2H, s).

PF 222-224°C

Ejemplo 95

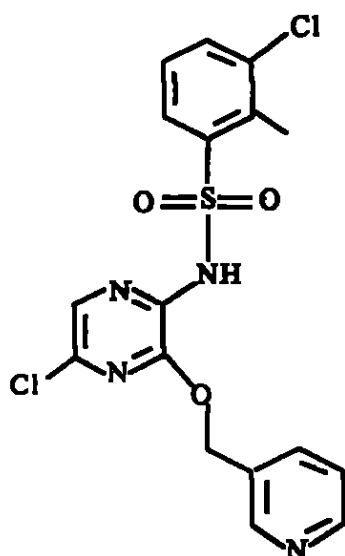
3-cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-metilbenceno-sulfonamida

a) 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina



Se agregó 3,5-dicloro-2-pirazinamina (1,0 g) a una suspensión agitada de piridina-3-metanol (1,3 g) e hidruro de sodio (0,70 g de dispersión 60% en aceite) en 1,2-dimetoxietano (10 mL). Después de 0,5 horas, se agregó ácido cítrico acuoso 5% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato/*iso*-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,2 g). Se usó directamente.

b) 3-cloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-metilbencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina (Ejemplo 95a) (0,1 g) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (0,09 g). Rindió 0,012 g.

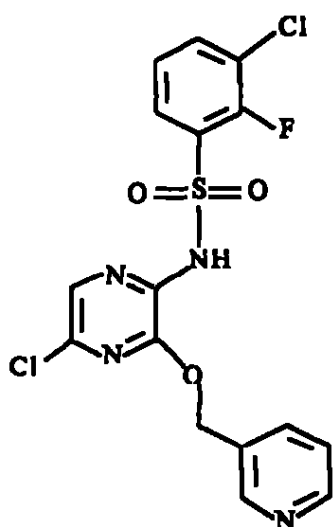
m/e 425 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,78 (1H, d), 8,58 (1H, dd), 7,96 (2H, dt), 7,83 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,46 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 5,44 (2H, s), 2,63 (3H, s).

PF 192-193°C.

Ejemplo 96

3-cloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]fluorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina (Ejemplo 95a) (0,1 g) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (0,1 g). Rindió 0,034 g.

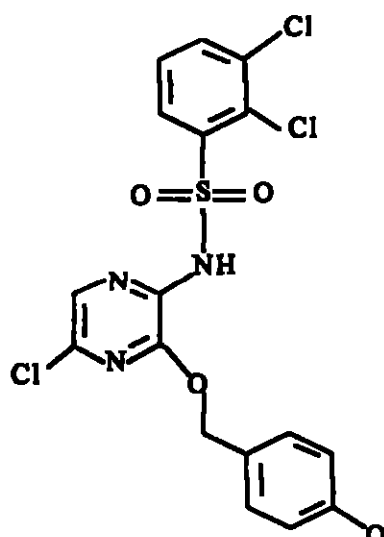
m/c 429 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,78 (1H, d), 8,60 (1H, dd), 7,99 (2H, dt), 7,80-7,90 (3H, m), 7,48 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 5,43 (2H, s).

PF 177-178°C.

Ejemplo 97

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-metoxifenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando 4-metoxibencilalcohol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)benzenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,5 g). Rindió 0,4g.

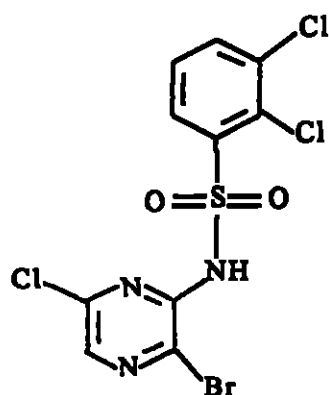
m/c 475 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,42 (2H, d), 6,94 (2H, d), 5,32 (2H, s), 3,77 (3H, s).

PF 163-164°C.

Ejemplo 98

N-[5-bromo-6-cloro-2-pirazinil]2,3-diclorobencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente)

usando 3-bromo-5-cloro-2-pirazinamina (Ejemplo 4a) (1,2 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (1,4 g). Rindió 1,5 g.

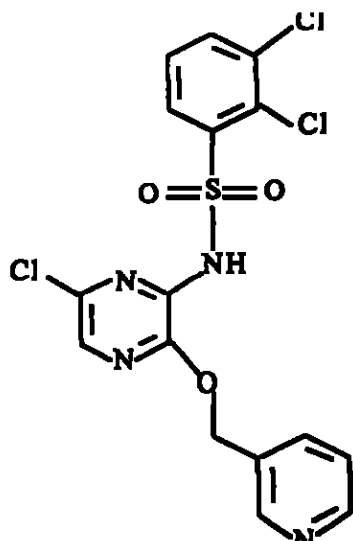
m/e 418 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 8,07 (1H, dd), 7,90-7,80 (2H, m), 7,53 (1H, t)

PF 123-124°C.

Ejemplo 99

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando piridina-3-metanol (0,22 g) y *N*-(3-bromo-6-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 98) (0,2 g).

Rindió 0,04 g.

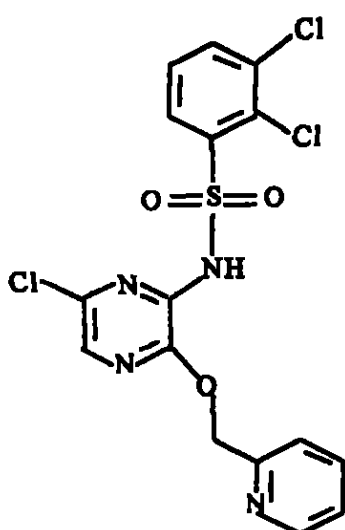
m/e 445 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 8,77 (1H, br s), 8,59 (1H, dd), 8,12 (1H, dd), 8,00 (1H, dt), 7,92 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,55-7,50 (1H, m), 5,44 (2H, s)

PF 203-204°C.

Ejemplo 100

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando piridina-2-metanol (0,22 g) y *N*-(3-bromo-6-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 98) (0,2 g) .

Rindió 0,013 g.

m/c 445 (M+1⁺, 100%).

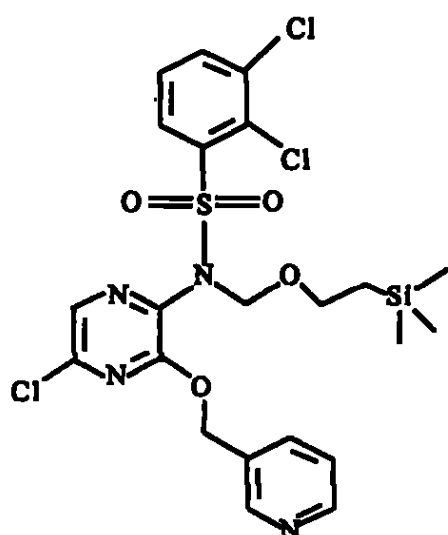
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8.56 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.40-7.35 (1H, m), 5.48 (2H, s)

PF 201-203°C.

Ejemplo 101

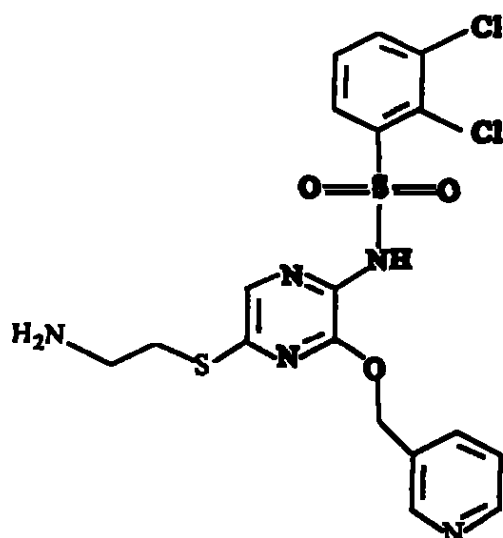
N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-*N*-[2 - trimetilsilaniletoxi-metil]bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 66a usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 36) (0,5 g) . Rindió 0,68 g. Se usó directamente.

b) *N*-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3 - diclorobencenosulfonamida



Una mezcla de 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-*N*-[2-trimetil-silaniletoximetil]bencenosulfonamida (Ejemplo 101a) (0,68 g), carbonato de cesio (1,9

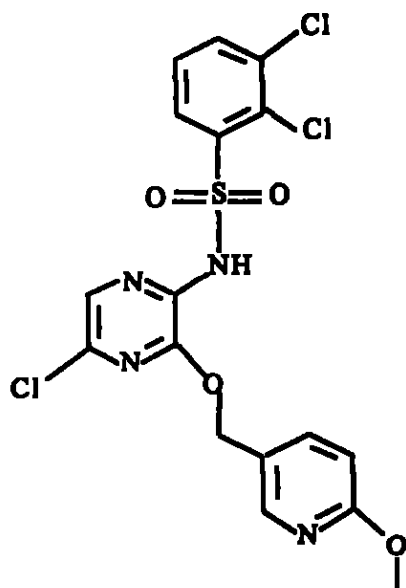
g) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol (0,2 g en acetonitrilo (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en ácido acético. Después de 1 hora, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó hasta secar. Se agregó HCL (1 M en dioxano) y el sólido se recogió mediante filtración (0,2 g)

m/e 484 ($\text{M}+1^+$, 100%).

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,65 (1H, s), 8,52 (1H, d), 8,20-7,60 (2H, br s), 7,96 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,42-7,38 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,30 (1H, s), 5,24 (2H, s), 3,05-3,00 (2H, m), 2,85-2,80 (2H, m)

Ejemplo 102

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(6-metoxi-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



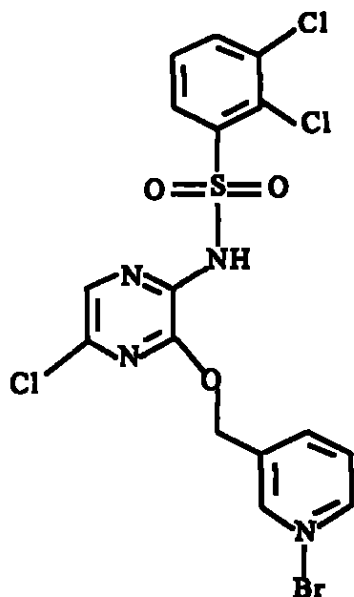
Preparado por el método del Ejemplo 31 usando (6-metoxi-3-piridil)metanol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,3 g). Rindió 0,15g.

m/e 474 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,32 (1H, d), 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,85-7,80 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,55 (1H, t), 6,86 (1H, dd), 5,33 (2H, s), 3,87 (3H, s)

Ejemplo 103

***N*-[3-bromofenilmetoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



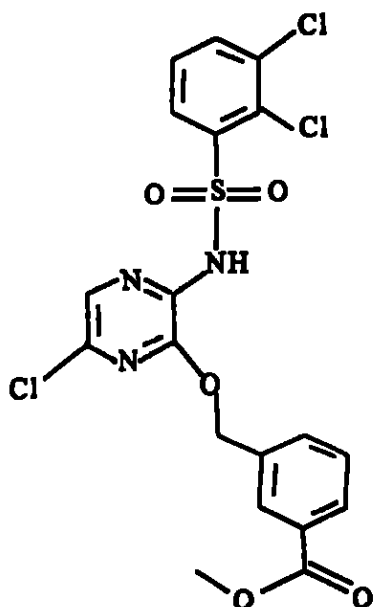
Preparado por el método del Ejemplo 31b usando 3-bromobencilalcohol (1,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (1,1 g). Rindió 1,1g.

m/e 522 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,60-7,50 (3H, m), 7,37 (1H, t), 5,40 (2H, s).

Ejemplo 104

Metiléster de ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonamino)-2-piraziniloximetil] benzoico



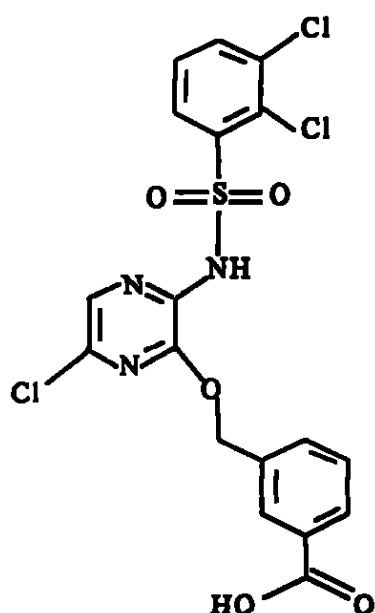
***N*-[3-bromofenilmetoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**(Ejemplo 103) (1,0 g) y bcloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,4 g) en metanol (15 mL) y trietilamina (7 mL) se calentaron a 100°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (6 barr). Después de 20 horas, la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera y ácido cítrico acuoso, se secó (MgO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato/*iso*-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,65 g). m/c 503 (M-1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,11 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,60-7,50 (2H, m), 5,46 (2H, s), 3,88 (3H, s).

PF 175-176°C.

Ejemplo 105

Acido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonamino)-2-piraziniloximetil] benzoico



Una mezcla de Metiléster de ácido 3-[6-cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonamino)-2-piraziniloximetil] benzoico (Ejemplo 104(=,3 g) e hidrato de clorhidrato de litio (0,2 g) en agua (5 mL) y metanol (5 mL) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó ácido clorhídrico (2 M) para acidificar la mezcla y el producto sólido se recogió mediante filtración y se secó (0,25 g)

m/e 489 (M-1⁺, 100%).

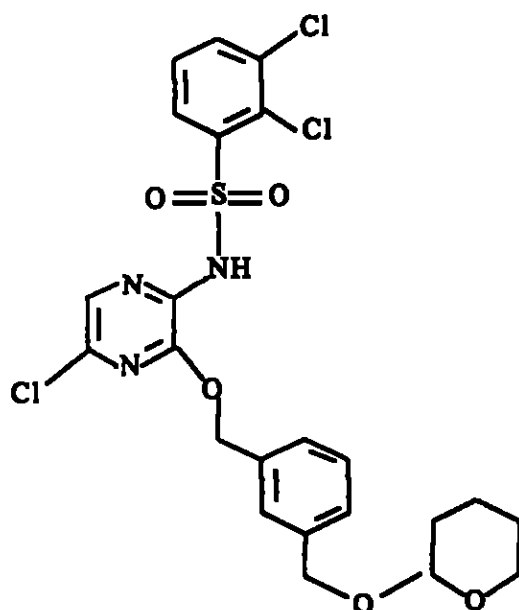
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 13,10-13,00 (1H, br s), 12,00-11,80 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,85-7,95 (2H, m), 7,82 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,54 (2H, t), 5,46 (2H, s).

PF 218-224°C se descompone

Ejemplo 106

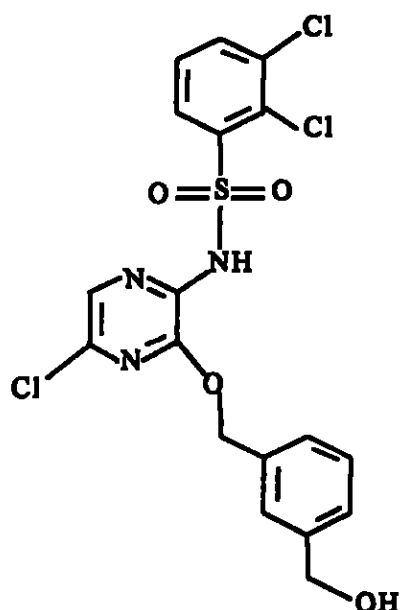
2,3-dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-{5-cloro-3-[3-(tetrahidro-2-piraniloximetil)fenilmetoxil]-2-pirazinil}bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando [3-(tetrahydro-2--piraniloximetil) fenil]metanol (1,99 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (1,1 g) . Rindió 1,0 g. Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-{5-cloro-3-[3-(tetrahydro-2-piraniloximetil)fenilmetoxil]}-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 106a) (1,0 g) en ácido acético (40 mL), agua (10 mL) y tetrahidrofurano (20 mL) se calentaron a 45°C durante 16 horas y la solución se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato/*iso*-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,6 g).

m/e 475 ($M+1^+$, 100%).

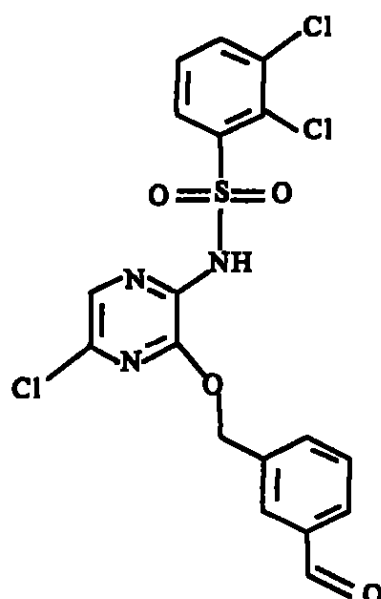
^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,43 (1H, s), 7,40-7,25 (3H, m), 5,39 (2H, s), 4,52 (2H, s).

PF 162-163°C

Ejemplo 107

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

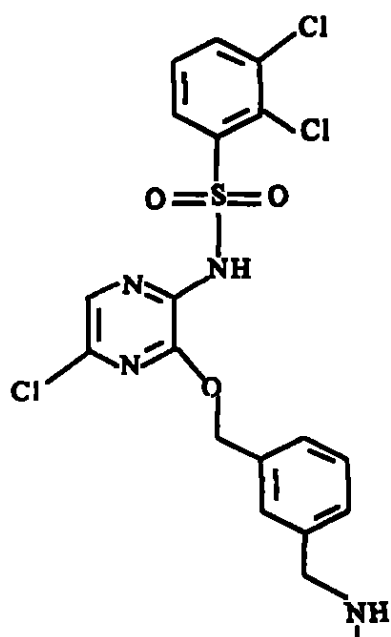
a) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

(Ejemplo 106) (0,6 g) y bióxido de manganeso (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se agitaron a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celita. La solución se evaporó hasta secar y el producto se cristalizó a partir de dietiléter (0,4 g). Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Una mezcla de 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxil)-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 107a) (0,1 g), metilamina (2 mL de una solución 2 M en tetrahidrofurano) y ácido acético (0,2 mL) en metanol (2 mL) se agitó a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregó cianoborohidruro (0,03 g). Después de 0,5 horas se agregó agua (2 mL) y la mezcla se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,035 g).

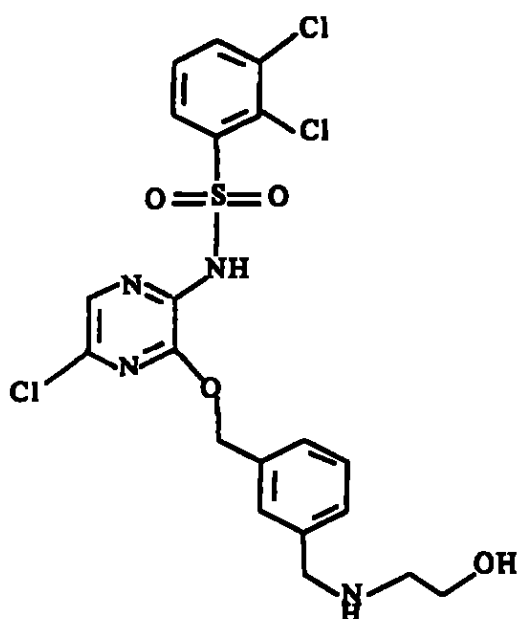
m/e 487 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,90-8,60 (2H, br s), 8,02 (1H, d), 7,90-7,80 (1H, m), 7,80-7,60 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,55-7,40 (4H, m), 5,40 (2H, s), 4,08 (2H, s) 2,59 (3H, s).

PF 167-168°C.

Ejemplo 108

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-{3-(2-hidroxi-etilamino)metilmetoxi}-2-pirazinil]benceno-sulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 107b usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(3-formilfenilmetoxil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 107a) (0,1 g) y 2-aminoetanol (0,05 g). Rindió 0,035 g).

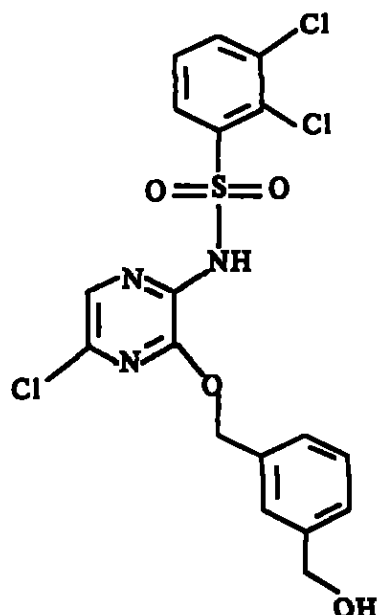
m/e 517 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 9,00-8,80 (2H, br s), 7,93 (1H, d), 7,80-7,20 (7H, m), 5,28 (2H, s), 5,21 (1H, t), 4,20 (2H, s), 3,80-3,60 (2H, m), 3,05-2,95 (2H, m).

PF 196-198°C.

Ejemplo 109

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-hidroxi-metilfenilmetoxi)-2-pirazinil] benceno-sulfonamida



Preparado por el método de los Ejemplos 106a y 106b usando [4-(tetrahydro-2-piranoloximetil)fenil]metanol (2,0 g) y 2,3-dicloro-*N*-[3,5-dicloro-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (1,0 g). Rindió 0,7 g).

m/e 474 ($M+1^+$, 100%).

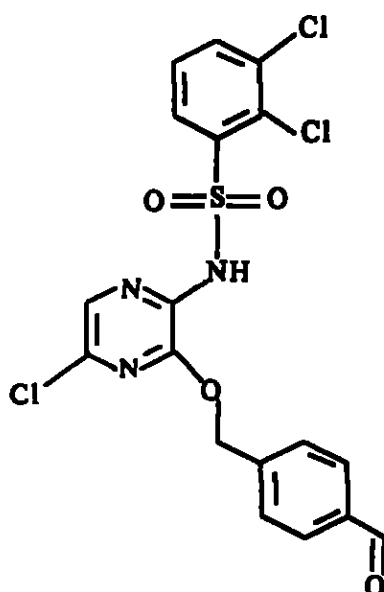
^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,05 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,83 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,46 (2H, d), 7,33 (2H, d), 5,38 (2H, s), 4,51 (2H, s).

PF 177-178°C.

Ejemplo 110

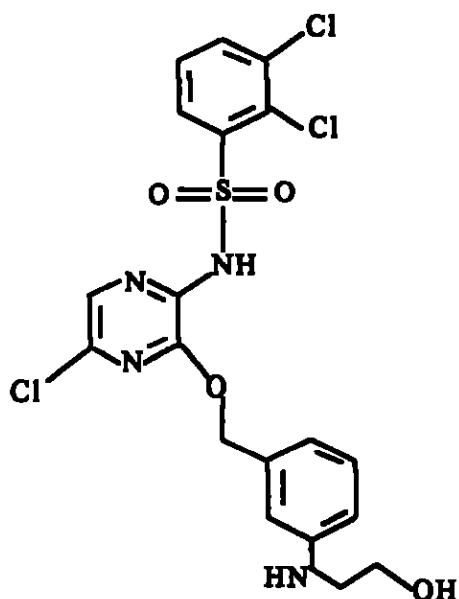
2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-hidroxiometilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-formilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 107a usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 109) (0,65 g). Rindió 0,64 g). Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-{4[(2-hidroxietilamino)-2-pirazinil] benceno-sulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 107a usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-4-(3-formilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida (Ejemplo 110a) (0,1 g) y 2-aminoetanol (0,05 g) Rindió 0,028 g).

m/e 517 ($M+1^+$, 100%).

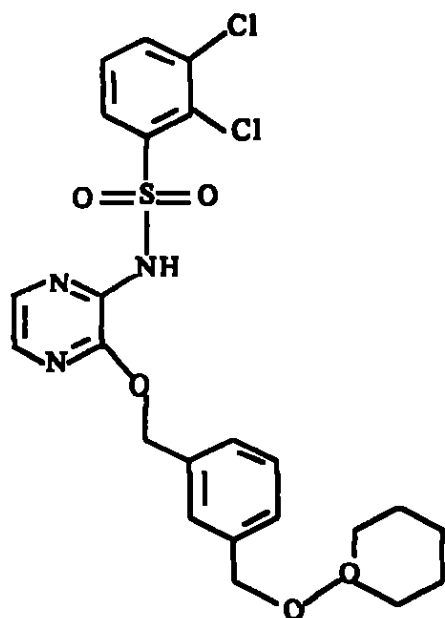
^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,75 (2H, br s), 7,93 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 7,54 (4H, s), 7,35 (1H, t), 7,26 (1H, s), 5,26 (2H, s), 5,18 (1H, t) 4,18 (2H, s), 3,70-3,60 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m).

PF 202-205°C.

Ejemplo 111

2,3-dicloro-*N*-[3-(4-(4-hidroxmetilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida

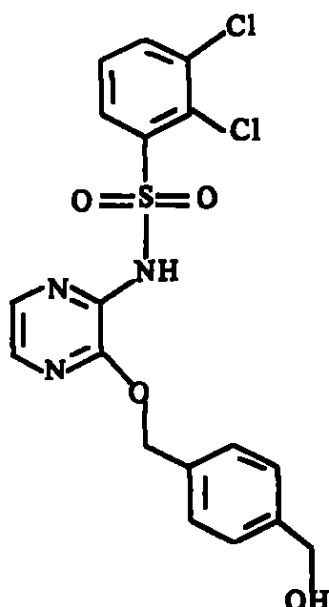
a) 2,3-dicloro-*N*-{3-[4-(tetrahidro-2-piraniloximetil)fenilmetoxi]2-pirazinil } bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 28a) (0,1 g), [4-

(tetrahidro-2-pirazinilmetil)fenil]metanol (0,27 g) y *tert*-butóxido de potasio (2 mL de una solución 1 M en tetrahidrofurano) en *N*-metilpirrolidinona (1 mL) se agitaron a 50°C. Después de 2 horas se agregó ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó hasta secar. Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-{3-[4-(tetrahidro-2-piraniioximetil)fenilmetoxi]2-pirazinil } bencenosulfonamida (Ejemplo 111a) en ácido acético (10 mL), agua (2,5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se calentaron a 45°C durante 16 horas y la solución se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/iso-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,022 g).

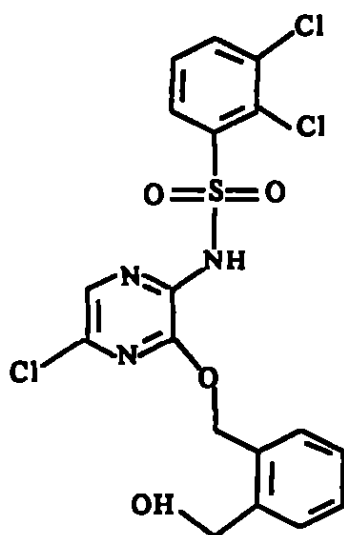
m/c 440 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,90-7,70 (1H, br s), 7,70-7,60 (1H, br s), 7,55 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,31 (2H, d), 5,39 (2H, s) 5,20-5,05 (1H, br s), 4,49 (2H, s).

PF 160-161°C.

Ejemplo 112

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-hidroxmetilfenilmetoxi)-2-pirazinil] bencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil) bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,15 g), (2-hidroximetilfenil)metanol (0,27 g) y *tert*-butóxido de potasio (3 mL de una solución 1 M en tetrahidrofurano) en *N*-metilpirrolidinona (2 mL) se agitaron a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera y se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/iso-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,027 g).

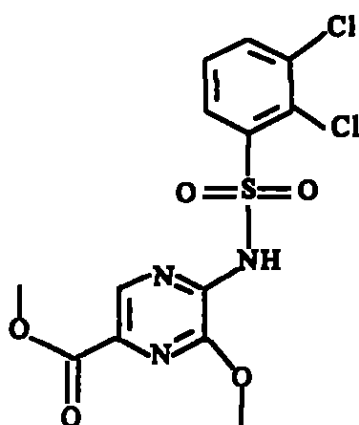
m/c 474 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO) δ 8,06 (1H, dd), 7,90 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,60-7,40 (3H, m), 7,37 (1H, t), 7,29 (1H, t), 5,45 (2H, s), 4,64 (2H, s).

PF 145-146°C.

Ejemplo 113

Metiléster de ácido 5- (2,3-diclorobencenosulfonilamino) -6-metoxipirazina-2-carboxílico



N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 8) (6,5 g) y aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,7 g) en metanol (30 mL) y trietilamina (10 mL) se calentaron a 100°C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (6 bar). Después de 5 horas, la mezcla se filtró y evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con salmuera y ácido cítrico acuoso, se secó (MgO/4) y se evaporó. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/iso-hexano dió el compuesto del título como un sólido blanco (4,8g).

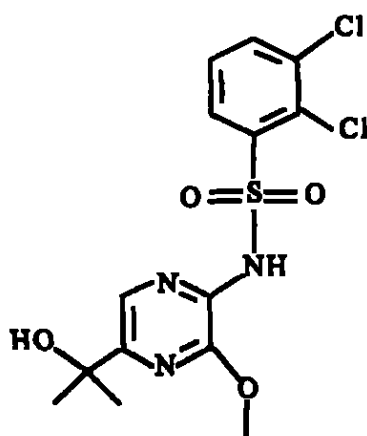
m/c 392 (M+1⁺, 100%):

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,13 (2H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,60 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,82 (3H,s)

PF 120-121°C.

Ejemplo 114

2,3-dicloro-N-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se agregó bromuro de metilmagnesio (3 mL de una solución 3 M de dietiléter) a través de 3 minutos a una solución agitada de metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipirazina-2-carboxílico (Ejemplo 113) (0,3 g) en tetrahydrofurano (10 mL) enfriado en un baño de hielo/agua. Después de otros 5 minutos, se agregó ácido cítrico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,15 g).

m/e 392 ($M+1^+$, 100%).

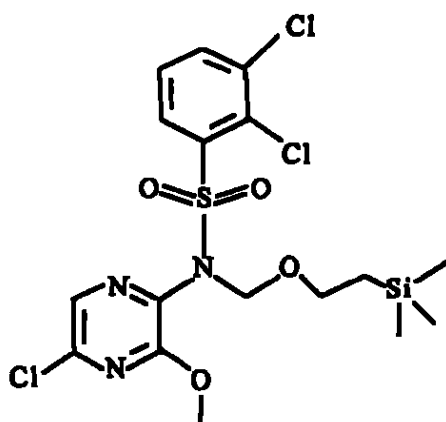
^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,40-11,30 (1H, br s), 8,07 (1H, dd), 7,93 (1H, d), 7,90-7,80 (1H, br s), 7,59 (1H, t), 5,10-5,05 (1H, br s), 3,88 (3H, s), 1,39 (6H, s)

PF 192-193°C.

Ejemplo 115

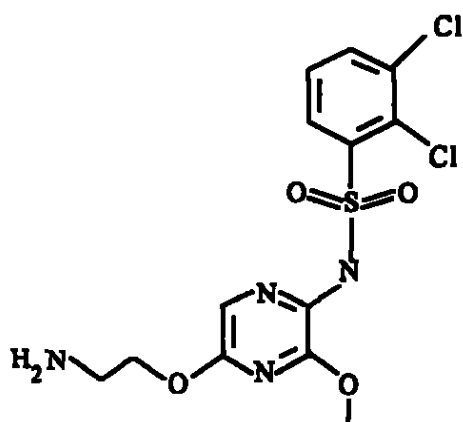
***N*-[5(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**

a) 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil} bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 66a usando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 5) (7,0 g). Rindió 9,08 g. Se usó directamente.

b) *N*-[5(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil } bencenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g) se agregó a una mezcla de etanolamina (0,05 mL) e hidruro de sodio (0,035 g de una dispersión 60% en aceite) en 1,2-dimetoxietano (15 mL) a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgO₄) y se evaporó hasta secar. La cromatografía sobre sílice elusionando con

mezclas de metanol/diclorometano dió el compuesto del título que contenía el grupo protector SEM ([2-(trimetilsilil)etoxi]metil) como aceite. Se agregaron ácido trifluoroacético (1 mL) y diclorometano (3 mL). Después de 5 horas a la temperatura ambiente, se agregó tolueno y la solución se evaporó hasta secar. Se agregó HCL (4 M en dioxano) y la mezcla se evaporó hasta secar. El producto se cristalizó a partir de dietiléter (0,075 g).

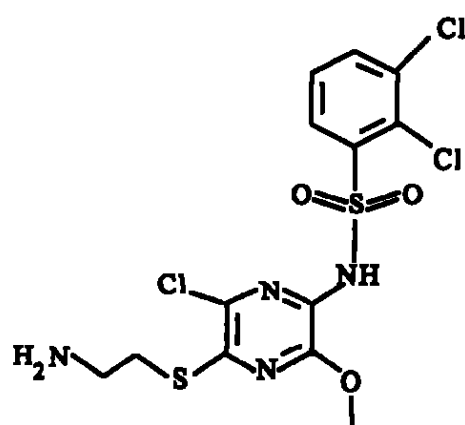
m/c 393 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 10,90 (1H, br s), 8,07 (2H, br s), 7,99-7,92 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,49 (1H, s), 4,45 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,25-3,20 (2H, m)

PF 200-205°C.

Ejemplo 116

***N*-{5-[2-aminoetil]tio}-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida**



Preparado por el método del Ejemplo 101b usando 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}bencenosulfonamida (Ejemplo 66a) (0,27 g). Rindió 0,055 g.

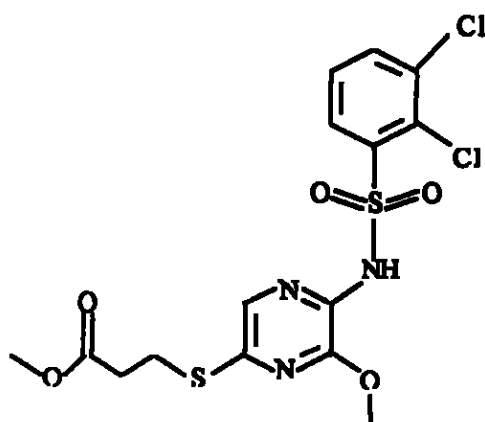
m/c 443 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,09 (1H, d), 7,58 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,33 (2H, t), 3,14 (2H, t).

PF 185-190°C.

Ejemplo 117

Metiléster de ácido {[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}-6-metoxi-2-pirazinil]-tio]propanóico



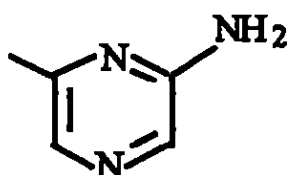
Preparado por el método del Ejemplo 101b usando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}bencenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g). y metiléster de ácido 3-mercaptopropiónico (0,06 mL). Rindió 0,1 g.
m/c 452 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,35 (1H, br s), 8,03 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,66 (1H, s), 7,57 (1H, t), 3,90 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,29 (2H, t), 2,72 (2H, t).

PF 146-148°C.

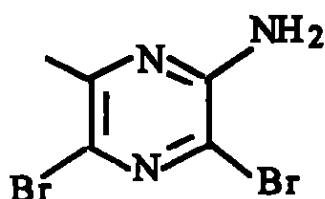
Ejemplo 118

2,3-dicloro-*N*-[5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



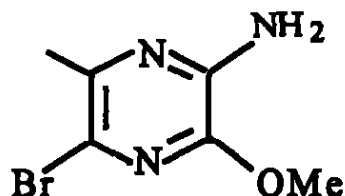
Se agregó gota a gota dimetilzinc (100 mL de una solución 2 M en tolueno) a través de 5 horas a una solución agitada de cloruro de 6-cloro-2-pirazinamina (12,9 g) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II) (5,4 g) en dioxano (200 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 28 horas, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se templó cuidadosamente con *iso*-propanol (30 mL) y metanol (50 mL). Después de remover el disolvente al vacío, el residuo se dividió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se filtró a través de celita, se secó (MgO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un sólido naranja. La cromatografía sobre sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/metanol dió el compuesto del título (5,1 g). Se usó directamente.

b) 3,5-dibromo-6-metil-2-pirazinamina



Se agregó gota a gota una solución de bromo (1,85 g) en cloroformo (5 mL) a una solución agitada de 2-amino-6-metilpirazina (Ejemplo 118a) en cloroformo (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas, luego se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un sólido naranja. La cromatografía sobre sílice elusionando con diclorometano dió el compuesto del título (0,95 g). Se usó directamente.

c) 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinamina

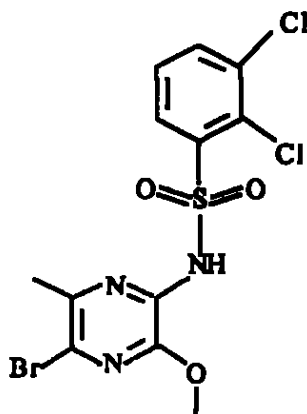


Una solución de 3,5-dibromo-6-metil-2-pirazinamina (Ejemplo 118b) (0,9 g) a una solución de sodio (0,39 g) en metanol (30 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de remover el disolvente *al vacío*, el residuo se dividió entre agua y diclorometano y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,58 g).

m/c 218 (M+1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 4,70 (2H, br s), 3,97 (3H, s), 2,40 (3H, s).

d) 2,3-dicloro-*N*-(5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida



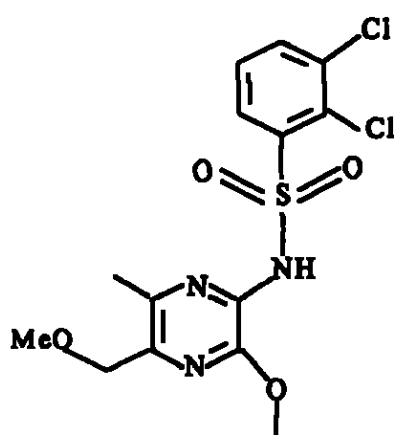
Se agregó hidruro de sodio (0,5 g de una dispersión 60% en aceite) a una solución de 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinamina (Ejemplo 118c) (0,55 g) en *N*-metilpirrolidinona (25 mL). La solución oscura resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas antes de que se agregara gota a gota una solución de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonilo (0,67 g) en *N*-metilpirrolidinona (5 mL). La mezcla de

reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, luego se templó con cloruro de amonio acuoso y se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso (x5). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con diclorometano/ácido acético (200:1) dió el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,38 g). m/e 424/426/428 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,29 (1H, d), 7,69 (2H, d), 7,41 (1H, t), 4,01 (3H, s), 2,27 (3H, s).
PF 146-148°C.

Ejemplo 119

Metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpirazina-2-carboxílico

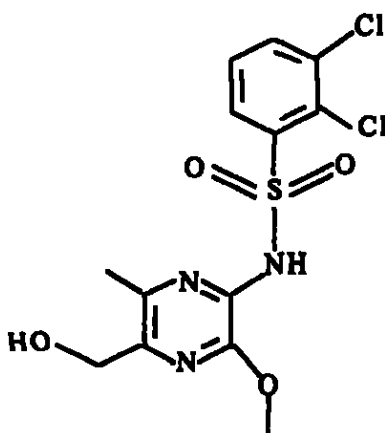


Preparado por el método del Ejemplo 113 usando 2,3-dicloro-*N*-[5-bromo-3-metoxi-6-metilpirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 118) (0,35 g). Rindió 0,27 g.

m/e 404/406 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,32 (1H, br s), 8,10 (1H, br s), 7,70 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,06 (3H, s), 3,90 (3H, s), 2,50 (3H, br s).

PF 149-150°C.

Ejemplo 120**2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida**

A una solución agitada de metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpirazina-2-carboxílico (Ejemplo 119) (0,19 g) en tetrahidrofurano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó una solución de trietilborohidruro de litio (1,7 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, antes de templar con cloruro de amonio acuoso y extraer en diclorometano. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el producto crudo como un aceite incoloro. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con diclorometano/acetato de etilo/ácido acético (150:50:1) dió el compuesto del título como un sólido blanco (0,38 g).

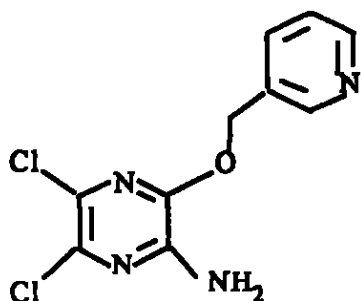
m/c 378 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,31 (1H, br d), 7,77 (1H, br s), 7,68 (1H, d), 7,41 (1H, t), 4,55 (2H, d), 4,03 (3H, s), 3,12 (1H, br s), 2,13 (3H, br s).

PF: 175+177°C.

Ejemplo 121**2,3-dicloro-*N*-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida**

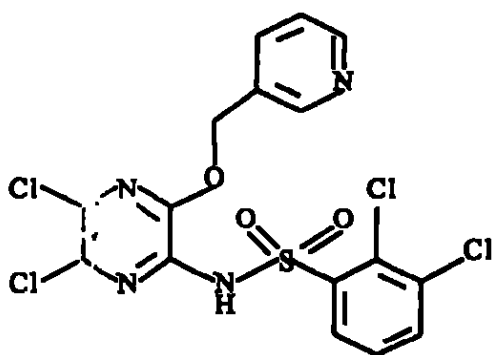
a) 5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina



A una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,20 g de una dispersión 60% en aceite) en dimetoximetano (40 mL) se agregó piridina-3-metanol (2,18 g) en 1,2-dimetoximetano (10 mL). La suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas y luego se agregó 3,5,6-tricloro-2-aminopirazina (2,2 g) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó cuidadosamente a agua (100 mL) y se neutralizó con ácido clorhídrico 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50) mL, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice elusionando con acetato de etilo para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (0,29 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,73 (1H, s), 8,63 (1H, d), 7,8 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 5,42 (2H, s), 4,92 (2H, br s).

b) 2,3-dicloro-*N*-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



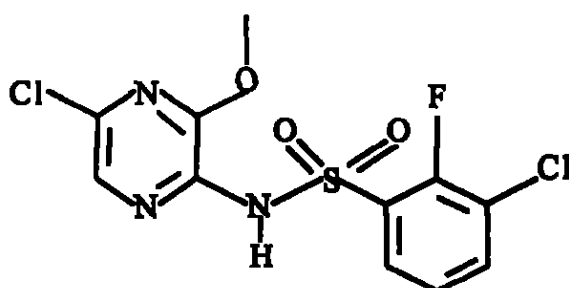
Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina (Ejemplo 121a) (0,27 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,27 g). Rindió 0,17 g.

m/e 479 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,8 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,11 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,58-7,52 (2H, m), 5,41 (2H, s).

Ejemplo 122

3-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirizanil)-2-fluorobencenosulfamida



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,16 g) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobenceno-sulfonilo (0,27 g). Rindió 0,22 g.

m/c 354+352 ($M-1^+$, 100%).

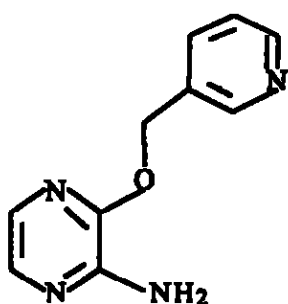
$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 7,94-7,86(2H, ms), 7,82 (1H, s), 7,43 (1H, dt), 3,92 (3H, s).

PF 156-157°C.

Ejemplo 123

3-cloro-2-fluoro-*N*-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) 3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinamina

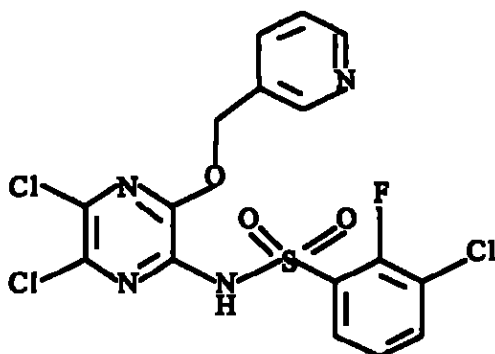


Preparado por el método del Ejemplo 121a usando 3-cloro-2-aminopirazina (0,5 g), piridina-3-metanol (0,42 g) e hidruro de sodio (0,31 g de una dispersión 60% en aceite) en *N*-metilpirrolidinona (5 mL) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (0,62 g).

¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,73 (1H, d), 8,60 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 5,43 (2H, s), 4,77 (2H, br).

PF 120-122°C.

b) 3-cloro-2-fluoro-*N*-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



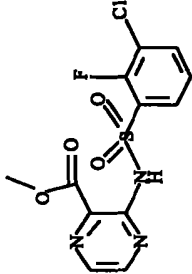
A una solución agitada de 3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil (Ejemplo 122a) (0,404 g) en diclorometano (5 mL) y piridina (1 mL) se agregó *iso*-butilcloroformato (0,3 mL) y la solución resultante se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite (0,51 g) que se usó

sin purificación adicional. Una porción del residuo (0,15 g) se disolvió en 1,2-dimetoximetano (2 mL) y se agregó hidruro de sodio (0,030 g de una dispersión 60% en aceite). La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos y luego se agregó cloruro de 3-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (0,137 g) en diclorometano (1 mL). La solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se virió en agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se disolvió en metanol (5 mL) y agua (2 mL) y se agregó hidróxido de sodio. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió y se virió en agua (20 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano seguido por acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,067 g) como un sólido blanco. m/e 395-397 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,69 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,06 (1H, d), 7,78 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,69-7,60 (2H, m), 7,34 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 5,43 (2H, s).

Ejemplo 124

Metil éster de ácido 3-({[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino}pirazina-2-carboxílico



A una solución agitada de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,246 g) y metil-3-aminopirazina-2-carboxilato (0,15 g) en 1,2-dimetoximetano (3 mL) se agregó por

porciones hidruro de sodio (0,2 g de una dispersión 60% en aceite), a través de 1 hora. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas, se virió en agua (20 mL)y se extrajo en acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice elusionando con diclorometano para dar el compuesto del título (0,085 g) como un sólido blanco.

m/e 362/364 (M+1⁺, 100%).

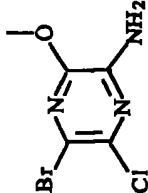
¹H NMR (CDCl₃) δ 10,97 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,31 (1H,dt), 8,25 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,42 (1H, t), 4,08 (3H, s).

PF 177-178°C.

Ejemplo 125

N-(5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobenzenosulfonamida

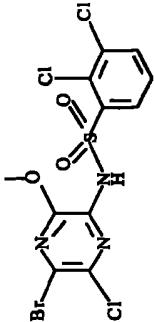
a) 3-metoxi-5-bromo-6-cloro-2-pirazinamina



Una solución de 2-amino-6-cloropirazina (2,0 g) y *N*-bromosuccinamida (13,71 g) en cloroformo (100 mL) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y concentró sobre gel de sílice (20 g) y el residuo se cargó sobre una columna de gel de sílice (5 cm x 2 cm) y la columna se elusionó con diclorometano. La concentración dió 3,5-dibromo-6-cloro-2-aminopirazina que se disolvió en metanol (200 mL) y se agregó metóxido de sodio (32 g de una solución 25% en metanol). La reacción se calentó a 70°C durante 1,5 horas y se concentró hasta una capacidad de 50

mL aproximadamente. La mezcla de reacción se vertió en (200 mL) y el aducto del sustituto (1,0 g) se recogió como un sólido blanco.
m/c 235, 237 (M+1⁺, 100%).

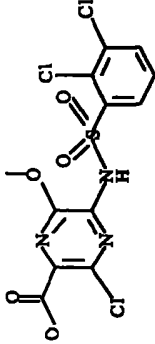
b) *N*-(5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como el del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 3-metoxi-5-bromo-6-cloro-2-pirazinamina (Ejemplo 125a) (0,5 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (2,21 g). Rindió 3,2 g.
m/e 445, 447 (M-1⁺, 100%).
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd), 7,79 (1H, br), 7,72 (1H, dd), 7,45 (1H, t), 4,05 (3H, s).
PF 177-178°C.

Ejemplo 126

Metiléster de ácido 3-cloro-5-([(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino)-6-metoxipirazina-2-carboxílico



Preparado por el método del Ejemplo 113 usando *N*-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipirazin-2-il)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 125) (1,0 g). Rindió 0,92 g.

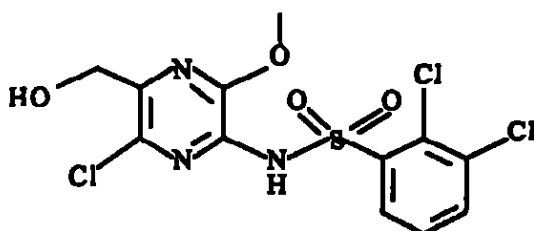
m/e 426, 428 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,36 (1H, dd), 8,05 (1H, br), 7,73 (1H, dd) 7,47 (1H, t), 4,09 (3H, s), 3,92 (3H, s)..

PF 200-201°C.

Ejemplo 127

2,3-dicloro-N-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazinil-2-il]bencenosulfonamida



Preparado como en el método del Ejemplo 120 usando metiléster de ácido 3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazina-2-carboxílico (Ejemplo 126) (0,105 g). Rindió 0,072 g.

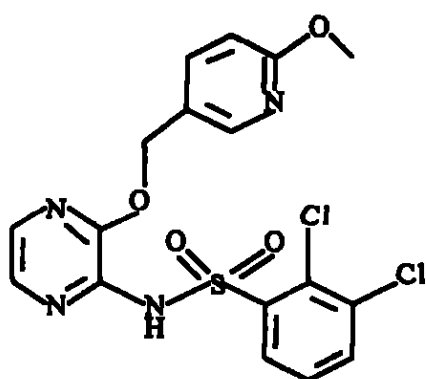
m/e 397, 399 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,34 (1H, dd), 7,84 (1H, br), 7,74 (1H, dd) 7,45 (1H, t), 4,63 (2H, d), 4,07 (3H, s) 2,83 (1H, t).

PF 145-147°C.

Ejemplo 128

2,3-dicloro-N-{3-[(6-metoxi-3-piridinil)metoxi]-2-pirazinil}bencenosulfonamida.



Preparado como en el método del Ejemplo 28b usando 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)benzenosulfonamida (Ejemplo 28a) (0,338 g) y (6-metoxi-3-piridinil)metanol (0,21 g). Rindió 0,23 g.

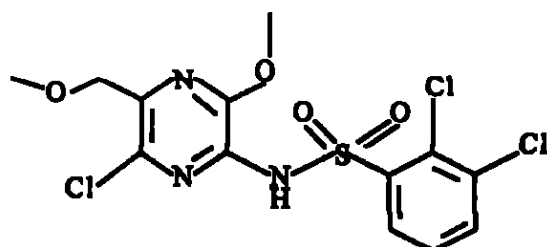
m/c 439, 440 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (($CDCl_3$), δ 8,28-8,26 (2H, m), 7,70-7,65 (3H, m), 7,60 (1H, br), 7,39 (1H, t), 6,80 (2H, d), 5,36 (2H, s), 3,97 (3H, s).

PF 187-188°C.

Ejemplo 129

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-metoxi-5-(metoximetil)-2-pirazinil]benzenosulfonamida



A una solución agitada de 2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]benzenosulfonamida (Ejemplo 127) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó bióxido de manganeso (0,131 g) y la suspensión resultante se agitó durante 20 horas, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en metanol (3 mL) y ácido acético (0,1

mL). A esta solución se agregaron clorhidrato de etilamina (0,081 g) y cianoborohidruro de sodio (0,051 g). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas y se concentró sobre gel de sílice (1 g) y se elusionó con mezclas de metanol/clorometano para dar el compuesto del título (0,029 g) como un sólido blanco.

(0,21 g). Rindió 0,23 g.

m/e 412, 414 ($M-1^+$, 100%).

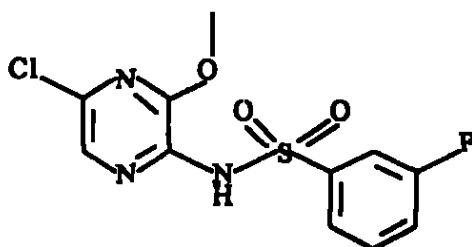
$^1\text{H NMR}$ ((CDCl_3) δ 8,35-8,26 (2H, dd), 7,72 (1H, d), 7,45 (1H, t) 4,45 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,43 (3H, s).

PF 193-196°C.

Ejemplo 130

2-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida

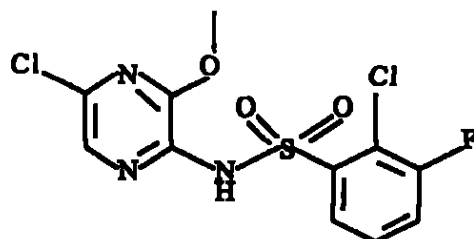
a) *N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida



Por el método descrito en el Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (0,798 g) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (1,17 g). Rindió 0,64 g.

m/e 316 ($M-1^+$, 100%)

b) 2-cloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida



Una solución de *N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida (Ejemplo 130a) (0,159 g) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se agregó a una solución agitada de di-*iso*-propilamida de litio (preparada a partir de di-*iso*-propilamina (0,151 g) y litio de *n*-butilo (2,5 M en hexanos) en tetrahidrofurano (7,0 mL) a -78°C. La solución resultante se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego se agregó hexacloroetano (0,472 g) en tetrahidrofurano (2 mL) y la mezcla se dejó llegar a la temperatura ambiente a través de un período de 5 horas. La reacción se templó mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (10 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano para dar el compuesto del título (0,086 g) como un sólido blanco.

m/c 350/352 (M-1⁺, 100%).

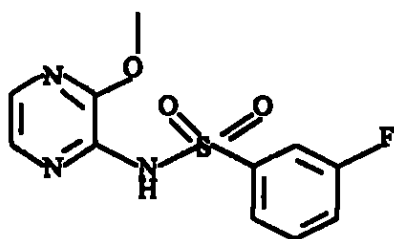
¹ H NMR (CDCl₃) δ 8,16 (1H, dd), 7,81 (1H, br), 7,62 (1H, s), 7,48-7,37 (2H, m), 4,06 (3H, s).

PF 159-159,5°C.

Ejemplo 131

2-cloro-3-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

a) 3-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

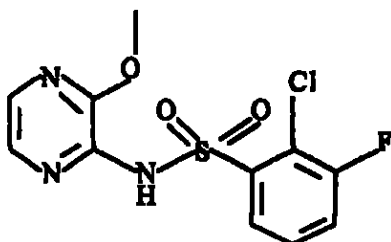


Por el método descrito en el Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 3-cloro-2-pirazinamina (1,29 g) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (2,13 g). El aducto crudo se hizo reaccionar con una solución de metóxido de sodio (10 mL de una solución 25% en metanol) en metanol (20 mL) para dar el compuesto del subtítulo (2,36 g) como un sólido.

m/c 284 ($M+1^+$, 100%).

PF 142-143°C

b) 2-cloro-3-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparada como en el Ejemplo 130, 3-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

(Ejemplo 131a) (0,283 g), di-*iso*-propilamida de litio (preparada a partir de di-*iso*-propilamina (0,30 g) y litio de *n*-butilo (0,96 mL de una solución 2,5M en hexanos) y hexacloroetano (0,994 g) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) dió el compuesto del título (0,092 g) como un sólido blanco después de recristalización a partir de metiléter de *terc*-butilo.

m/e 318, 320 ($M-1^+$, 100%).

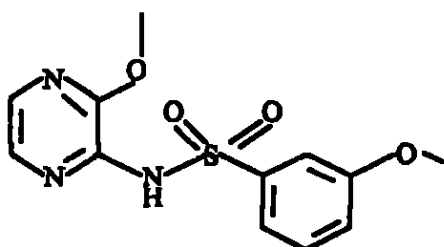
^1H NMR (CD_3OD) δ 8,11-8,08 (2H, m), 7,57 (1H, d), 7,57-7,50 (3H, m), 4,0 (3H, s).

PF 144-145,5°C.

Ejemplo 132

2-cloro-3-metoxi-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

a) 3-metoxi-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

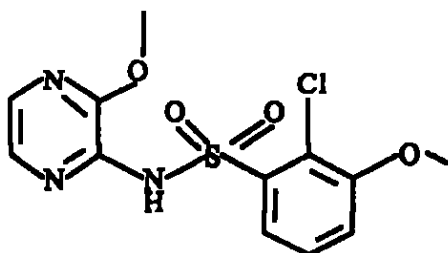


Por el método descrito en el Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 3-cloro-2-aminopirazina (0,83 g) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (1,44 g). El aducto crudo se hizo reaccionar con una solución de metóxido de sodio (10 mL de una solución 25% en metanol) en metanol (20 mL) para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,41 g) como un sólido.

m/c 296 ($M+1^+$, 100%).

PF 133-134°C.

b) 2-cloro-3-metoxi-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



metiléter de *terc*-butilo.

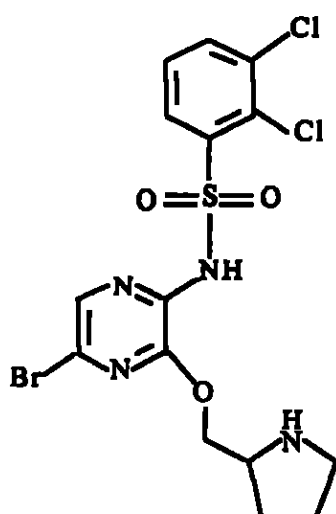
m/e 328, 329 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (1H, d), 7,92 (1H, br), 7,65 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,15 (1H, t), 3,99 (3H, s), 3,91 (3H, s).

PF 151-152°C.

Ejemplo 133

***N*-[5-bromo-(2*S*)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



Se agregó hidruro de sodio (0,026 g de una dispersión 60% en aceite) a una mezcla de 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 31a) (0,1 g) y *terc*-butiléster de ácido 2-hidroximetilpirrolidino-1-carboxílico (0,088 g) en 1,2-dimetoxietano (2 mL). Después de 0,5 horas, la mezcla de reacción se dividió entre ácido clorídrico 2N y acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano dió el compuesto del título protegido con el grupo BOC (*terc*-butoxicarbonilo) (0,11 g) como un aceite. Este producto se disolvió en diclorometano (6 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). Después de 2 horas se agregó tolueno y la solución se evaporó hasta secar. La cristalización a partir de dietiléter dió el producto como un sólido blanco

170

(0,083 g).

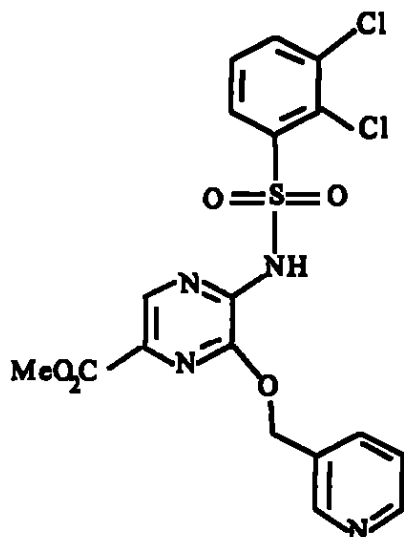
m/e 482 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,99 (1H, br), 8,65 (1H, br s), 8,13 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,84 (1H, s), 7,59 (1H, t), 4,57 (1H, dd), 4,39 (1H, t), 4,0 (1H, br s), 3,3 (2H, d), 2,20-2,05 (1H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m).

PF 199-200°C.

Ejemplo 134

Metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)pirazina-2-carboxílico



Preparado como en el Ejemplo 113 usando *N*-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 34) (0,2 g) y bicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,1 g). Rindió 0,14 g.

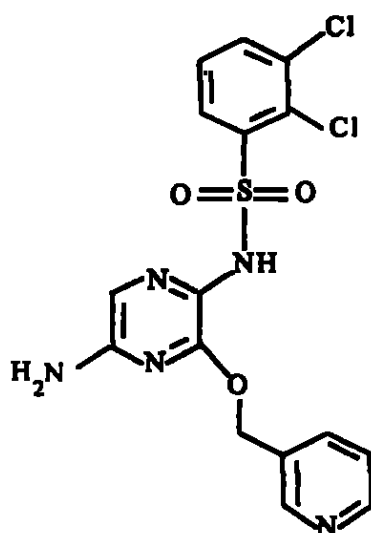
m/e 469 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,83 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,15-8,05 (3H, m), 7,90 (1H, d), 7,60-7,50 (2H, m), 5,48 (2H, s), 3,82 (3H, s).

PF 209-210°C.

Ejemplo 135

5-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino-6-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinacarboxamida



Metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)pirazina-2-carboxílico (Ejemplo 134) (0,05 g) se calentó a 60°C en amoníaco 7M en metanol durante 4 días. La solución se evaporó hasta secar y el producto cristalizó a partir de acetato de metilo. Rindió 0,027 g.

m/e 453 ($M-1^+$, 100%).

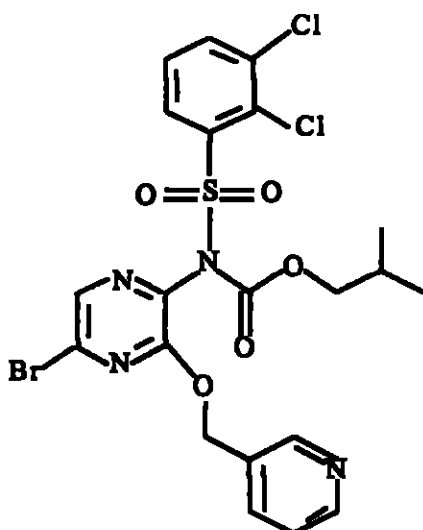
^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,72 (1H, s), 8,52 (1H, d), 7,99 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,56 (1H, s) 7,45-7,35 (2H, m), 5,49 (2H, s).

PF 174-178°C.

Ejemplo 136

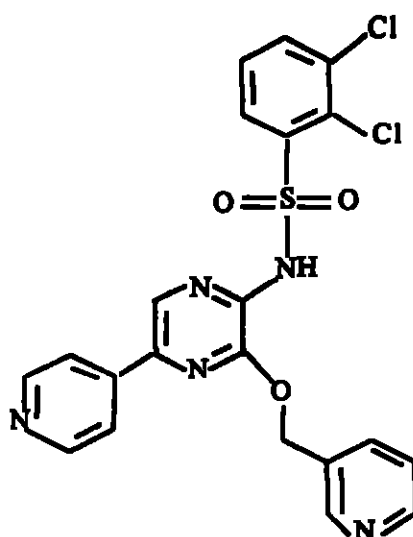
2,3-dicloro-N-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) 2-metilpropiléster de ácido [5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil][(2,3-diclorofenil)sulfonil]carbámico



Se agregó hidruro de sodio 80,04 g de una dispersión en aceite) a *N*-[5-bromo-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobenenosulfonamida (Ejemplo 34) (0,5 g) en 1,2-dimetoxietano (3 mL). Se agregó *iso*-butileloroformato (0,15 mL). Después de 2 horas, la mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y evaporó para dar el producto (0,65 g). Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



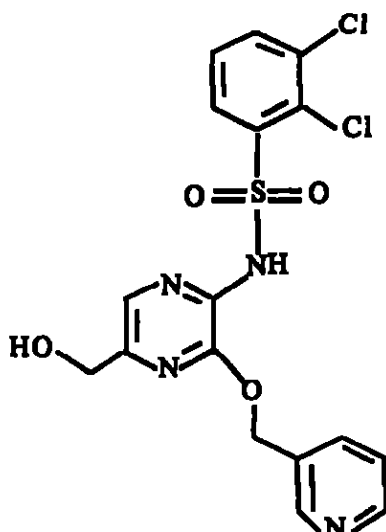
2-metilpropiléster de ácido [5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil][(2,3-diclorofenil) sulfonil]carbámico (Ejemplo 136a) (0,11 g), 4-tributilestananilpiridina (0,067 g) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g) en tolueno (3 mL) se calentaron a 95°C durante 16 horas. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/etanol dió el compuesto del título protegido con el grupo 2-metilpropilcarbonilo (0,09 g). El compuesto se calentó a 60°C en metanol (2 mL) e hidróxido de sodio 1M (0,36 mL) durante 1 horas. La solución se evaporó. La purificación fue por cromatografía de líquido a alta presión preparatoria de fase inversa. Rindió 0,015 g)
m/e 488 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 9,05 (1H, s), 8,85 (2H, d), 8,78 (1H, d), 8,62 (1H, s), 8,44-8,39 (3H, m), 8,17 (1H, dd), 7,96 (1H, dd) 7,87-7,80 (1H, m), 7,64-7,57 (1H, m), 5,74 (2H, s) PF 210°C se descompone.

Ejemplo 137

2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se agregó gota a gota hidruro de litio-aluminio (0,85 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano) a Metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)6-(3-piridinilmetoxi)pirazina-2-carboxílico (Ejemplo 134) (0,2 g) en tetrahidrofurano (10 mL) enfriado hasta -65°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregó ácido acético acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO_4) y evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/metanol dió el compuesto del título (0,08 g)

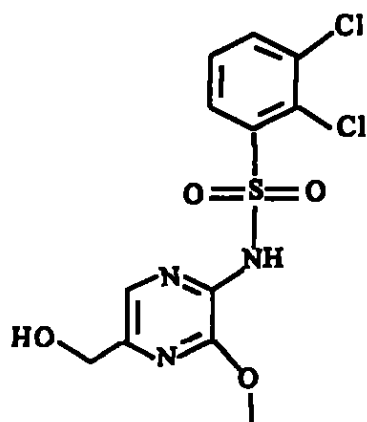
174

m/e 441 (M+1', 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,73 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,95-7,85 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,64 7,57(1H, m) 5,41 (2H, s), 5,36 (1H, t), 4,41 (2H, d)

Ejemplo 138

2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 120 usando metiléster de ácido 5- (2,3-diclorobencenosulfonilamino) -6-metoxipirazina-2-carboxílico (Ejemplo 113) (0,84). Rindió 0,5 g.

m/e 364 (M+1', 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,21 (1H, dd), 7,79 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,51 (1H, t), 4,50 (2H, s), 4,01 (3H, s).

PF 160-161°C.

Ejemplo 139

N-(5-aliloxi-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

CCOC1=CN=C(C=C1)OCC=C

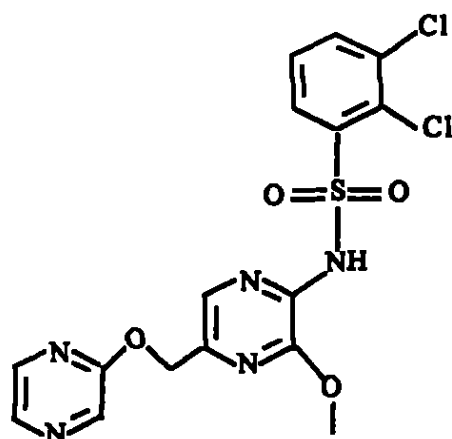
Procedimiento como el del Ejemplo 115 usando *N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil) bencenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g), alulalcohol (0,06 g) e hidruro de sodio (0,035 g de una dispersión 60% en aceite) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) agitados a la temperatura ambiente durante 5 días. La purificación fue por cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano para dar el compuesto del título con el grupo SEM unido. Rindió 0,18 g. Este compuesto se disolvió en diclorometano (4 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 2 horas, se agregó tolueno y la mezcla se evaporó hasta secar. La purificación fue mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título. Se cristalizó para mezclas de dietiléster/*iso*-hexano. Rindió 0,02 g. m/e 390 (M+1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 10,81 (1H, s), 8,0-7,9 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,49 (1H, s), 6,07-7,02 (1H, m), 5,38 (1H, dd), 5,26 (1H, dd), 4,80 (2H, d), 3,82 (3H, s)

PF 120-121°C

Ejemplo 140

2,3-dicloro-N-{3-metoksi-5-[(piraziniloksi)metil]-2-pirazinil}bencenosulfonamida



Se agregó hidruro de sodio (0,022 g de una dispersión 60% en aceite) a 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 138) (0,05 g) en *N*-metilpirrolidona (2 mL). Después de 0,5 horas se agregó cloropirazina (0,013 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. Se agregó ácido acético acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-oxano dió el compuesto del título (0,012 g)

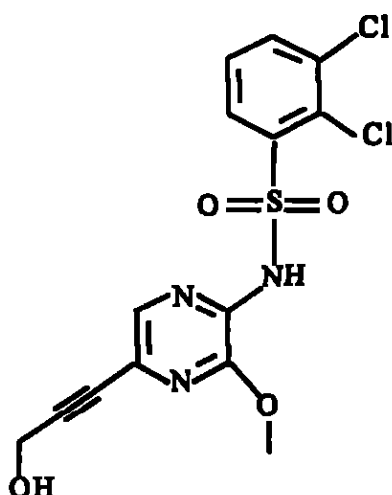
m/e 442 (*M*+1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,36 (1H, s), 8,23 (2H, d), 8,06 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,68 (1H, s), 7,54 (1H, t), 5,26 (2H, s) 3,86 (3H, s).

PF 155°C (se descompone)

Ejemplo 141

2,3-dicloro-*N*-[5-(3-hidroxi-1-propinil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



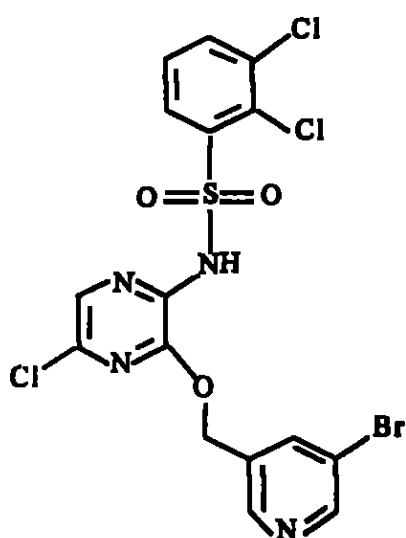
Una mezcla de *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,52 g), propargilalcohol (0,223 mL), yoduro de cobre(I) (0,05 g) y cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) (0,1 g) en trietilamina (3 mL) se agitó a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno durante 16 horas. El disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-oxano dió el compuesto del título que contenía el grupo protector SEM ([2-(trimetilsilil)etoxi]metil) (0,038 g). 0,074 g de este compuesto se disolvieron en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). Después de 1 hora se evaporó el disolvente. La cromatografía sobre gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-oxano dió el compuesto del título (0,043 g)

m/e 386 ($M-1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,58 (1H, t), 4,29 (2H, s), 3,90 (3H, s).

Ejemplo 142

N-{3-[(5-bromo-3-piridinil)metoxi]-3-cloro-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida



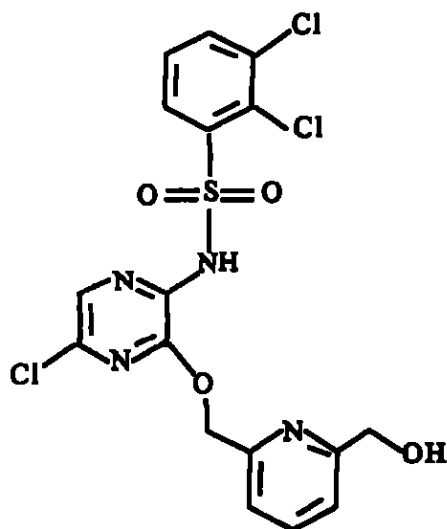
Preparado por el método del Ejemplo 31 usando (5-bromo-3-piridinil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0.25 g). Rindió 0.17 g. m/e 523 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,77 (1H, d), 8,71 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,07 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 7,85 (1H, s), 7,55 (1H, t), 5,43 (2H, s).

PF 199-201°C.

Ejemplo 143

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-{{6-(hidroximetil)-2-piridinil}metoxi}-2-pirazinil]benceno - sulfonamida



147

Preparado por el método del Ejemplo 31 usando 2,6-bis-(hidroximetil)piridina (0,11 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,11 g) en *N*-metilpirrolidinona (2 mL). Rindió 0,043 g.

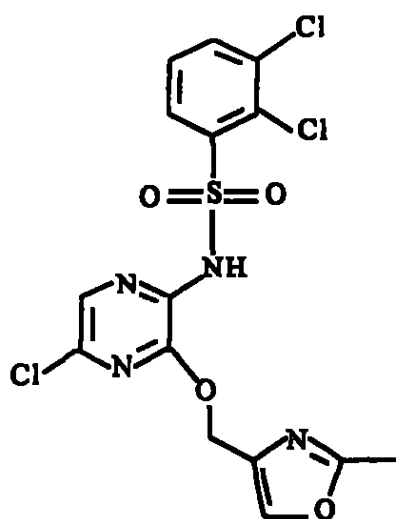
m/e 475 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 7,97 (1H, d), 7,83 (1H, t), 7,68 (1H, d), 7,43-7,35 (4H, m), 5,44 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,58 (2H, s).

PF 220°C.

Ejemplo 144

2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31b usando (2-metil-4-oxazolil)metanol (0,08 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,26 g) Rindió 0,083 g.

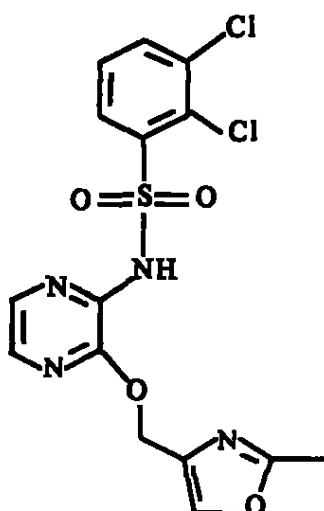
m/e 449 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,09 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,55 (1H, t), 5,23 (2H, s), 2,45 (3H, s).

PF 172-173°C.

Ejemplo 145

2,3-dicloro-*N*-{3-[(2-metil-4-oxazolil)metoxi]2-pirazinil}bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 28 usando (2-metil-4-oxazolil)metanol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (0,89 g). Rindió 0,035 g.

m/e 412 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 8,06 (2H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,85 (1H, br s), 7,70 (1H, br s), 7,56 (1H, t), 5,23 (2H, s), 2,41 (3H, s).

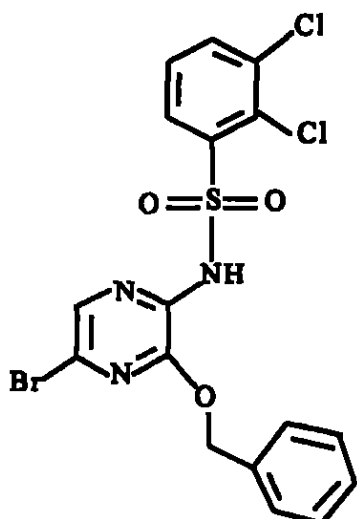
PF 207-209°C.

Los Ejemplos 146-165 se prepararon usando el siguiente procedimiento:

A una solución de *N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)-3,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 31) (0,003 g) y alcohol primario (0,026 mL de una solución 5M en *N*-metilpirrolidinona) en *N*-metilpirrolidinona (0,1 mL) se agregó *tert*-butoxido de potasio (0,050 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano). La solución se dejó reposar durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido acético (0,01 mL) y agua (0,10 mL) y el disolvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en dimetilsulfóxido (0,5 mL) y se purificó por cromatografía de líquido a alta presión dirigido a masa. El disolvente se evaporó para dar un sólido.

Ejemplo 146

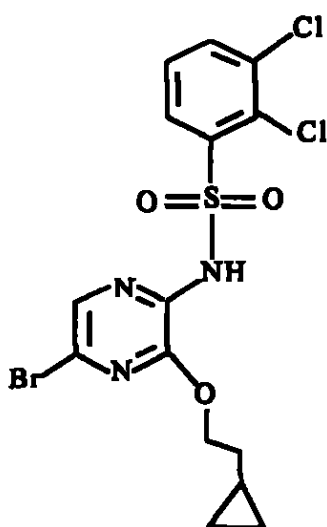
***N*-[5-bromo-3-(fenilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 489 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 147

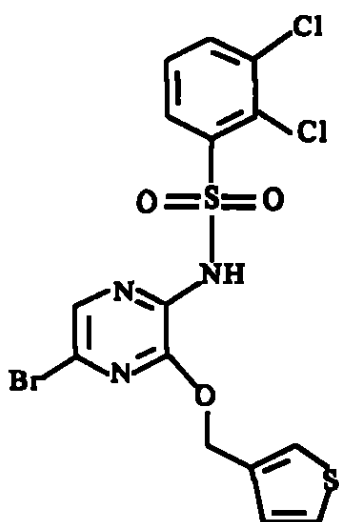
***N*-[5-bromo-3-(ciclopropiletoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 489 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 148

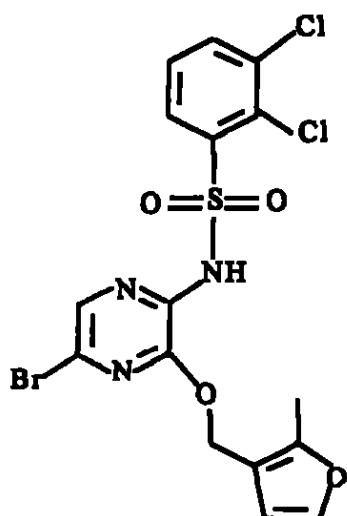
***N*-[5-bromo-3-(tienilmilmetoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 495 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 149

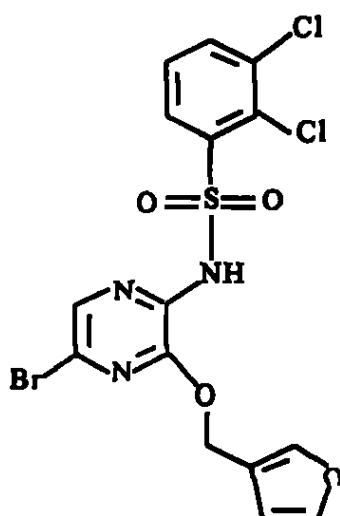
***N*-(5-bromo-3-[(2-metil-3-furanil)metoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 403 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 150

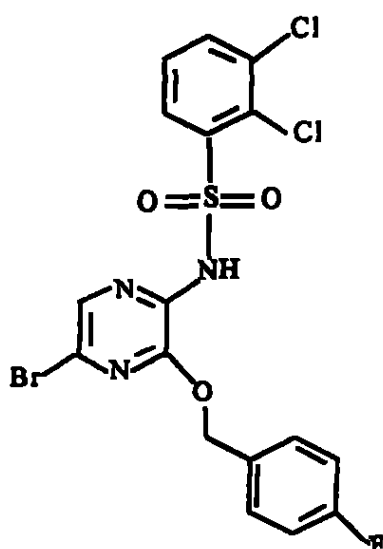
***N*-(5-bromo-3-[(3-furanil)metoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 479 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 151

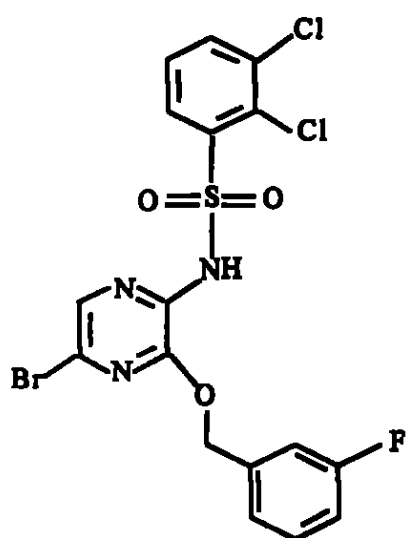
***N*-(5-bromo-3-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 507 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 152

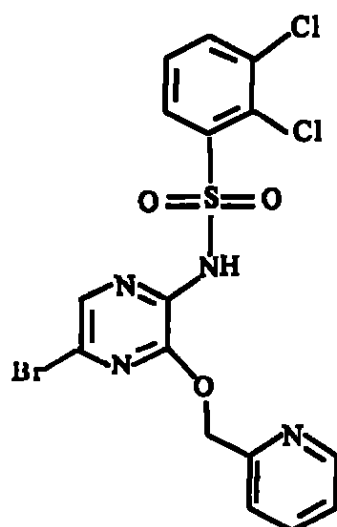
***N*-(5-bromo-3-[3(fluorofenil))metoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 507 ($M+1'$, 100%).

Ejemplo 153

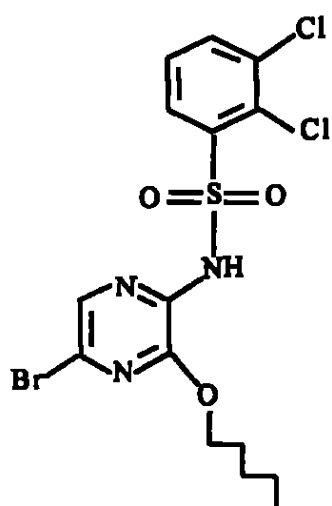
***N*-(5-bromo-3-[3(2-piridinil)propoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 518 ($M+1'$, 100%).

Ejemplo 154

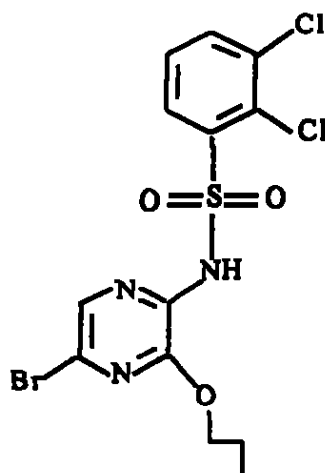
***N*-(5-bromo-3-(pentiloxi)-2-pirazinil)-2,3diclorobencenosulfonamida**



m/e 469 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 155

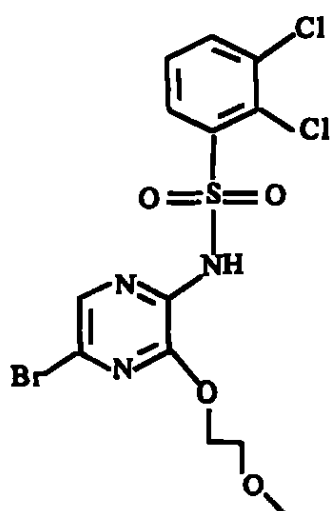
N-{5-bromo-3-(propiloxi)-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida



m/e 441 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 156

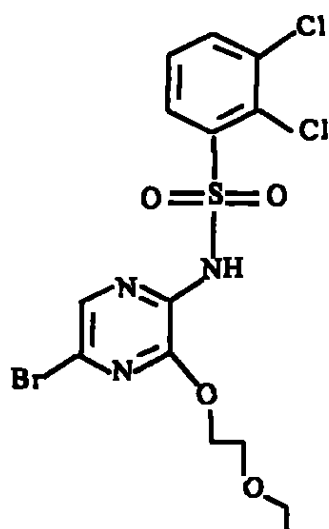
N-{5-bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida



m/e 457 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 157

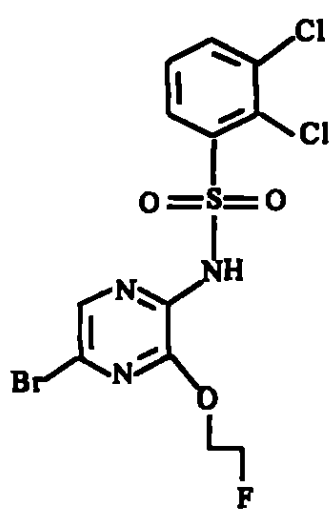
***N*-(5-bromo-3-(2-etoietoxi)-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 471 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 158

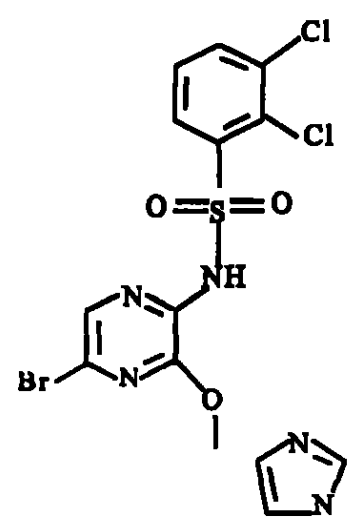
***N*-(5-bromo-3-(2-fluoroetoxi)-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 445 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 159

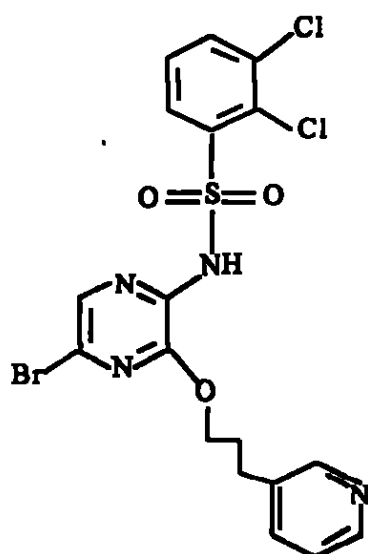
N-(5-bromo-3-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobenceno-sulfonamida



m/e 493 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 160

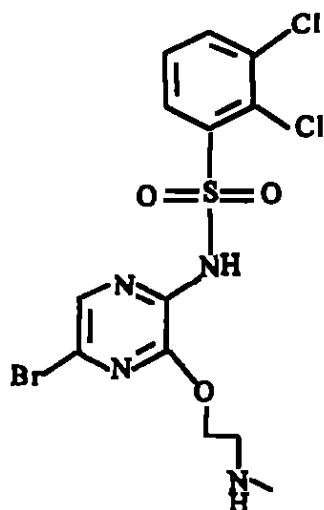
N-(5-bromo-3-[3-(3-piridinil)propoxi]-2-pirazinil)-2,3-diclorobenceno-sulfonamida



m/e 516 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 161

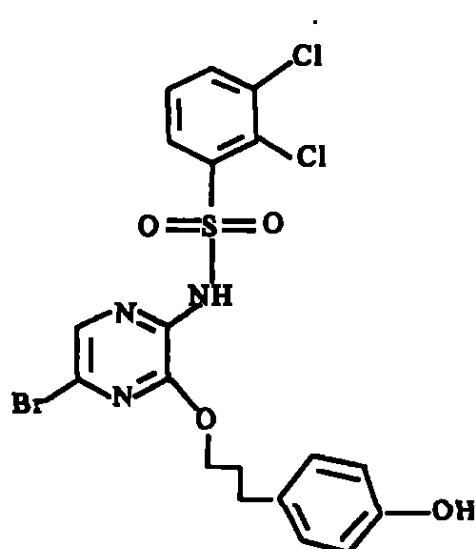
***N*-[5-bromo-3-[2-(metilamino)etoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida**



m/e 456 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 162

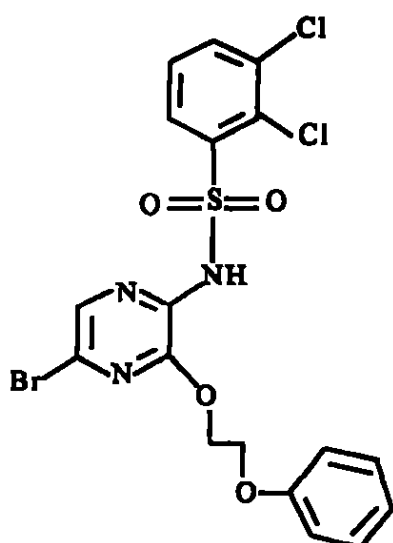
***N*-[5-bromo-3-[3-(hidroxifenil)propoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida**



m/e 533 ($M+1'$, 100%).

Ejemplo 163

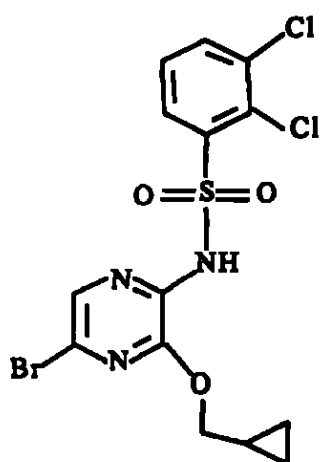
***N*-[5-bromo-3-(2-fenoxietoxil)-2-pirazinil]-2,3-diclorobenceno-sulfonamida**



m/e 517 ($M+1'$, 100%).

Ejemplo 164

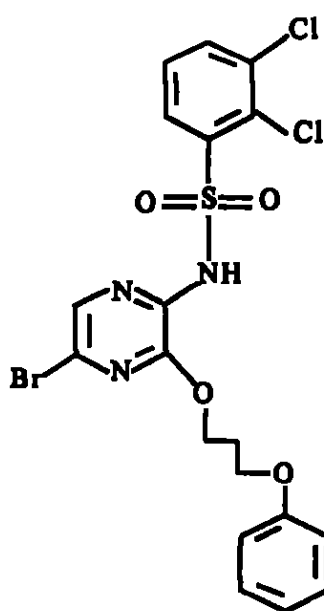
***N*-[5-bromo-3-(ciclopropilmetoxil)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 453 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 165

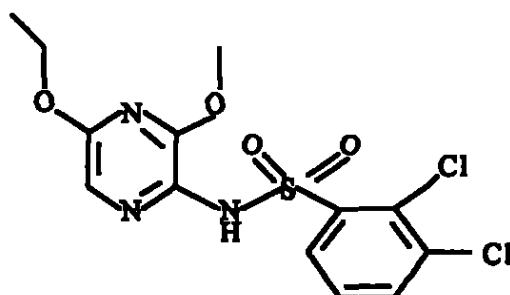
***N*-[5-bromo-3-(fenoxipropoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**



m/e 531 ($M+1^+$, 100%).

Ejemplo 166

2,3-dicloro-*N*-(5-etoxi-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



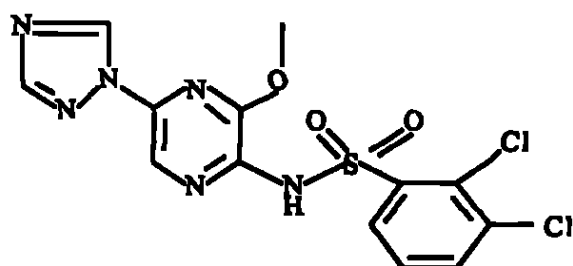
Preparado por el método del Ejemplo 56 usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi metil[bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3 g) y etóxido de sodio (5 mL de una solución 5M en etanol). Rindió 0,1 g m/e 378 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,34 (1H, t), 7,30 (1H, s), 4,24 (2H, q), 3,95 (3H, s), 1,36 (3H, t).

PF 96-97°C.

Ejemplo 167

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-([1,2,4]-1-triazolil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 101b (reacción calentada a 50°C) usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,25 g) y triazola (0,1 g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 101b dió el compuesto del título. Rindió 0,035 g

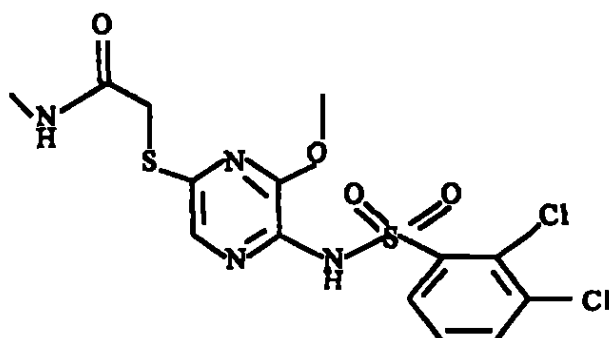
m/e 401 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,92 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,01 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,43 (1H, t), 4,14 (3H, t).

PF 248-249°C.

Ejemplo 168

2-[5-(2,3-diclorobencenosulfonamido)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil]-*N*-metilacetamida



Preparado por el método del Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi]metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4 g) y 2-mercapto-*N*-metilacetamida (0,1 g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 101b dió el compuesto del título. Rindió 0,05 g

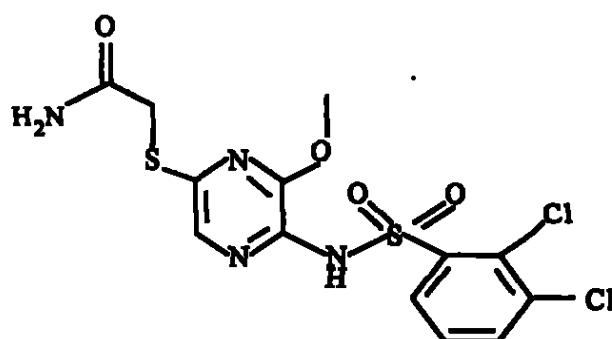
m/e 437 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,25 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, dd), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, t), 6,62 (1H, br s), 3,99 (3H, s), 3,69 (2H, s), 2,86 (3H, d).

PF 250-152°C.

Ejemplo 169

2-[5-(2,3-diclorobencenosulfonamido)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil]-acetamida



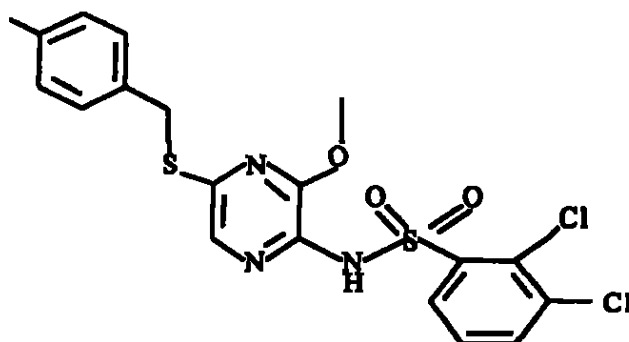
Preparado como en el Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi}metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,2 g) y 2-mercaptoacetamida (0,05 g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 101b dió el compuesto del título. Rindió 0,03 g m/e 423 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,46-7,42 (3H, m), 7,06 (1H, s), 3,83 (3H, s), 2,59 (2H, s)

PF 163-164°C.

Ejemplo 170

2,3-dicloro-*N*-[5-(4-fluorobencil)etil]-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi}metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4 g) y (4-

fluorofenil)metanotiol (0,13 g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 101b dió el compuesto del título. Rindió 0,2 g

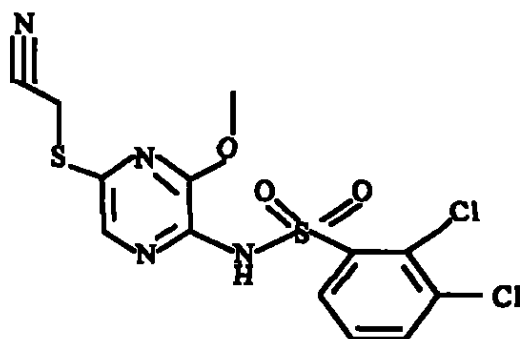
m/e 474 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (1H, dd), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,51 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,27 (2H, m), 6,92 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,01 (3H, s)

PF 119-120°C.

Ejemplo 171

2,3-dicloro-*N*-[5-cianometilsulfonil-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Para la preparación ver el Ejemplo 172

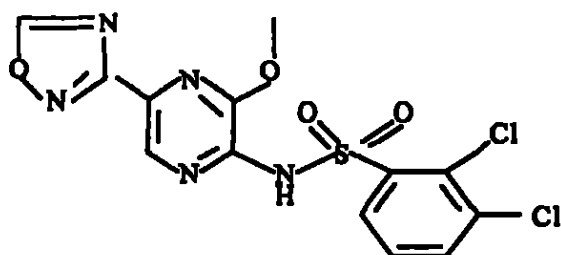
m/e 403 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,28 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,69 (1H, dd), 7,63 (1H, s), 7,38 (1H, t), 4,11 (3H, s), 3,78 (2H, s).

PF 158-159°C.

Ejemplo 172

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-([1,2,4]-3-oxadiazol-5-ylmethylsulfonyl)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,4 g), [1,2,4]-3-oxadiazolilmetanotiol (0,15 g) y carbonato de cesio (0,5 g) a la temperatura ambiente durante 16 horas. El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 101b dió el compuesto del título (0,09 g) y 2,3-dicloro-*N*-[5-cianometil-sulfonil-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 171) (0,1 g) que se separaron mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con diclorometano.

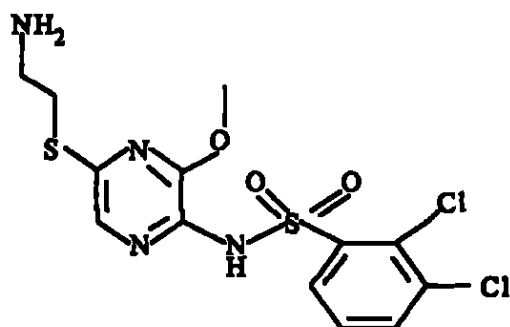
m/e 448 (*M*+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,64 (1H, s), 8,26 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,37 (1H, t), 4,39 (2H, s), 4,04 (3H, s)

PF 154-156°C.

Ejemplo 173

N-[5-(2-aminoetilsulfonil)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi}metil]benceno-sulfonamida (Ejemplo 55a) (0,45 g) y clorhidrato de 2-aminoetanotiol (0,2 g). Rindió 0,03 g.

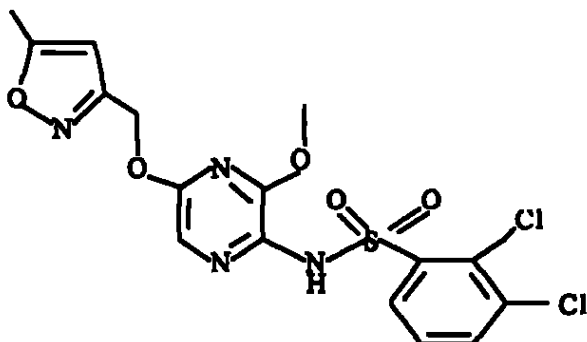
m/e 409 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6 DMSO) δ 8,02 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,93 (3H, s), 3,48 (2H, br s), 3,28 (2H, t), 3,10-3,03 (2H, m)

PF 189-190°C.

Ejemplo 174

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 115b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi}metil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3 g) y (5-metil-3-oxazolil)metanol (0,13 g). El producto intermedio que contenía el grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano. La desprotección como en el Ejemplo 115b dió el compuesto del título. Rindió 0,2 g.

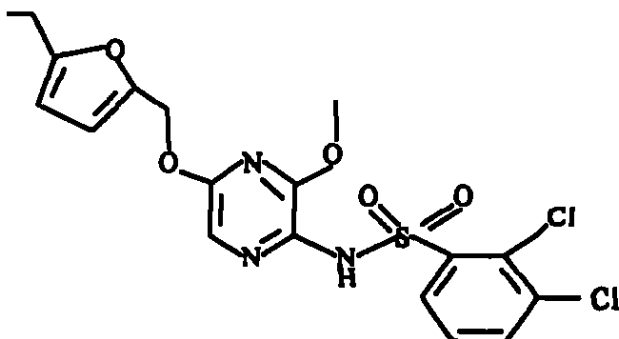
m/e 445 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,21 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,59 (1H, s), 7,38 (2H, t), 6,01 (1H, t), 5,31 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,43 (3H, s)

PF 142-143°C.

Ejemplo 175

2,3-dicloro-*N*-[5-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada como en el Ejemplo 115b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilil]etoximetil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3 g) y (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2 g). Después de la remoción del grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) el compuesto del título se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,23 g.

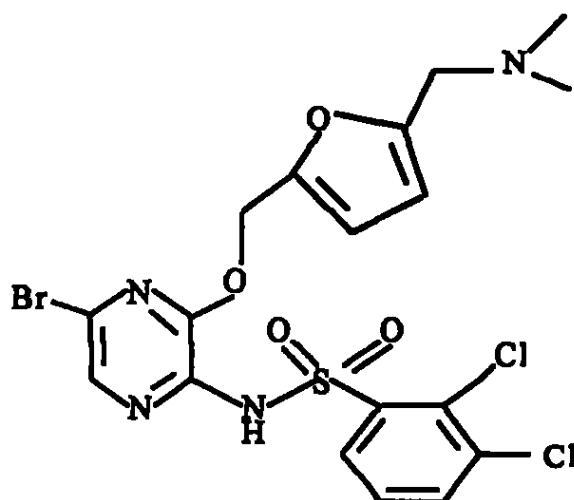
m/e 487 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,37 (2H, t), 6,39 (2H, s), 5,20 (2H, s), 4,00 (3H, s), 3,84 (2H, s), 2,51 (6H, s)

PF 114-115°C.

Ejemplo 176

***N*-[5-bromo-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]2,3-diclorobenceno-sulfonamida**



Preparada por el método del Ejemplo 31 usando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dibromo-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 31a) (0,2 g). Purificado mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano y recristalizado a partir de acetonitrilo. Rindió 0,058 g.

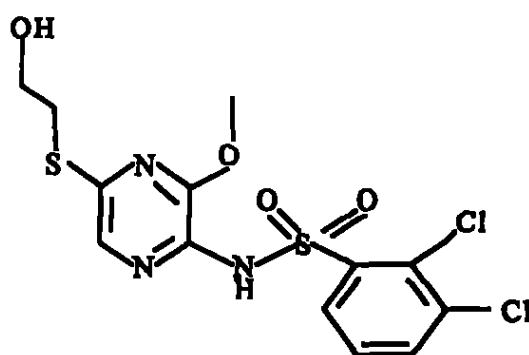
m/e 535 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 7,92 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,36 (2H, t), 6,71 (1H, d), 6,68 (1H, d), 5,22 (2H, s), 4,37 (2H, d), 2,75 (6H, s)

PF 206-207°C.

Ejemplo 177

2,3-dicloro-*N*-[5-(2-hidroxietilsulfonil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



167

Preparada como en el Ejemplo 101b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[2-trimetilsilanil]etoxi]metil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,2 g) y 2-mercaptoetanol (0,2 g). Después de la remoción del grupo SEM (2-[trimetilsilil]etoximetilo) el compuesto del título se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,015 g.

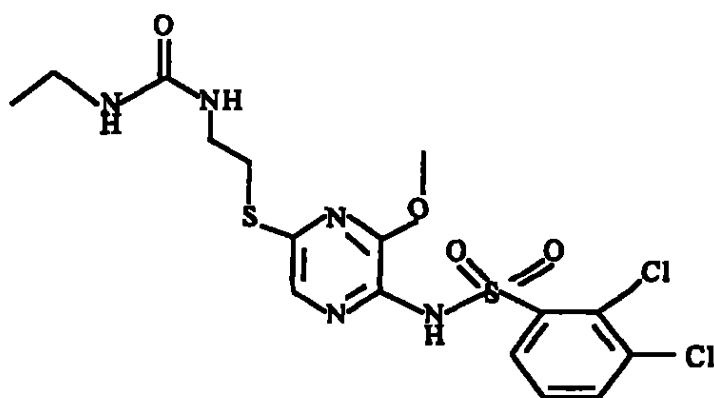
m/e 410 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,27 (1H, dd), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,04 (3H, s), 3,83 (2H, br t), 3,24 (2H, t).

PF 180-181°C.

Ejemplo 178

2,3-dicloro-*N*-[5-(2-etilureido)etilsulfanil]-3-metanol-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Se agregó etilisocianato (0,016 g) a *N*-[5-(2-aminoetilsulfonil)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 173) (0,08 g) en diclorometano (5 mL). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó hasta secar. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,015 g.

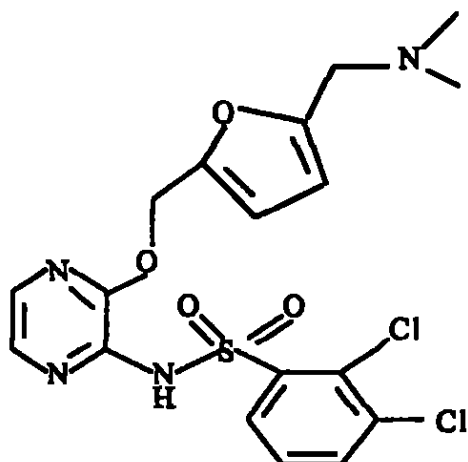
m/e 480 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,27 (1H, dd), 7,69 (1H, dd), 7,56 (1H, s), 7,39 (1H, t), 4,60 (1H,

br s), 4,18 (1H, br s), 4,04 (3H, s), 3,40-3,30 (2H, m), 3,30-3,2 (2H, m), 3,25-3,20 (2H, m), 1,15 (3H, t).

Ejemplo 179

2,3-dicloro-*N*-[3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]benceno - sulfonamida



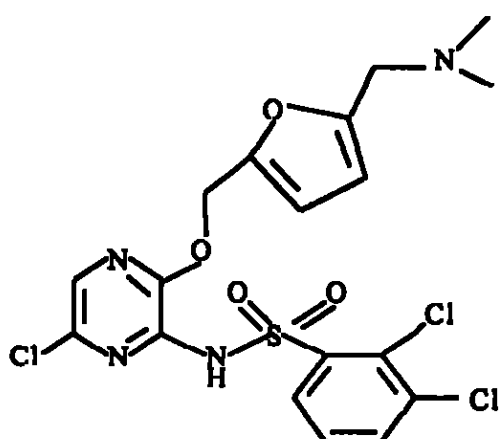
Preparada por el método del Ejemplo 28 usando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 28) (0,4 g). Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,02 g.

m/c 455 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 7,96 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,24 (1H, d), 6,65 (1H, s), 6,64 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,25 (2H, s), 2,66 (6H, s).

Ejemplo 180

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]benceno-sulfonamida



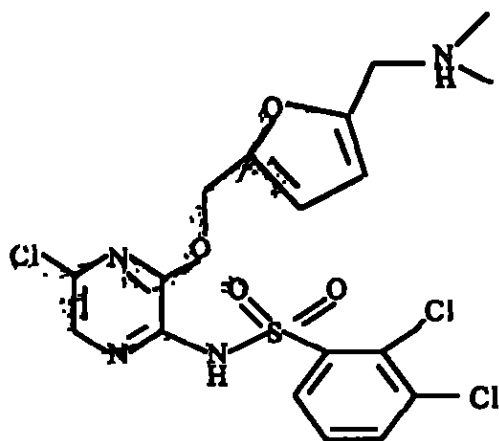
Preparada por el método del Ejemplo 31 usando (5-dimetilaminometil-2-furanil)metanol (0,2 g) y *N*-(3 bromo-6-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 98) (0,3 g). Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,11 g. m/e 491 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,01 (1H, dd), 7,66 (1H, dd), 7,39 (1H, t), 7,11 (1H, s), 6,69 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,39 (2H, s), 2,76 (6H, s).

PF 209-210°C.

Ejemplo 181

2,3-dicloro-*N*-[6-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 31 usando (5-metilaminometil-2-furanil)metanol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,4 g).

Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,03 g.

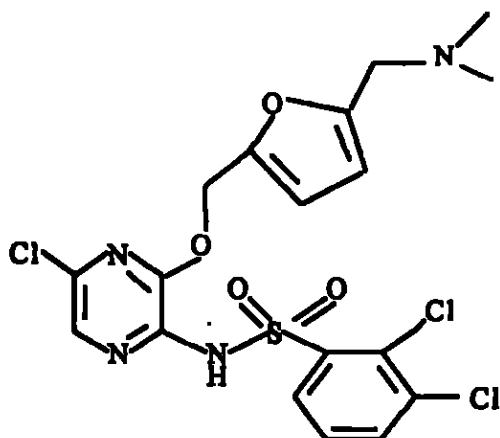
m/e 477 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,98 (2H, br), 7,92 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,29 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,25 (2H, s), 2,59 (3H, s).

PF 211-212°C

Ejemplo 182

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 31 usando (5-metilaminometil-2-furanil)metanol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,4 g).

Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,30 g.

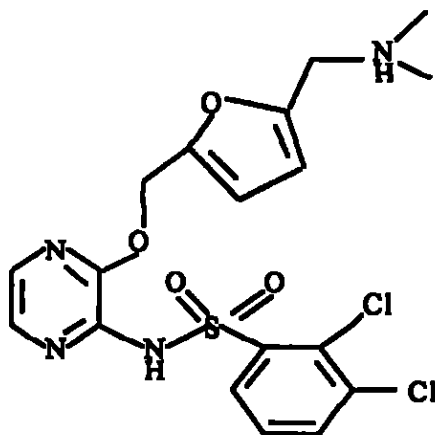
m/e 477 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D₆-DMSO) δ 7,93 (2H, dd), 7,65 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,32 (1H, d), 6,69 (1H, d), 5,23 (2H, s), 4,38 (2H, s), 2,75 (6H, s).

PF 209-210°C.

Ejemplo 183

2,3-dicloro-*N*-[3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 28 usando (5-metilaminometil-2-furanil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 28) (0,4 g). Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de metanol/diclorometano. Rindió 0,12 g.

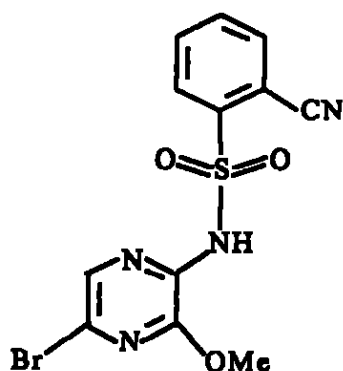
m/c 443 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D₆-DMSO) δ 8,99 (2H, br s), 7,95 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,24 (2H, s), 2,58 (3H, s).

PF 198-199°C.

Ejemplo 184

***N*-(5-bromo-3-metoxipirizanil)-2-cianobencenosulfonamida**



Preparada por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (0,24 g). Rindió 0,059 g.

m/e 469/370 (M+1⁺, 100%).

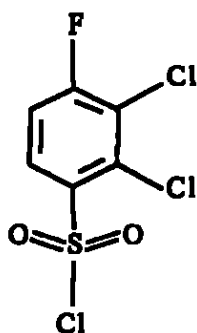
¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,14 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,93-7,82 (3H, m), 3,93 (3H, s).

PF 190-191°C.

Ejemplo 185

N-(5-bromo-3-metoxipirizanil)-2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonamida

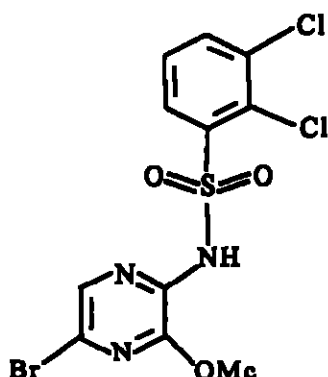
a) Cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonilo



Se agregó gota a gota ácido clorosulfónico (12,1 mL) a una solución de 2,3-dicloro-4-fluorobenceno (5,0 g) en diclorometano (12 mL) a -40°C. La solución se dejó calentar

lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La solución se vertió sobre hielo triturado/agua, se extrajo en diclorometano y se concentró bajo presión reducida. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/*iso*-hexano. Rindió 4,2 g.
m/e 262-264 (M), 163 (100%).

b) *N*-(5-bromo-3-metoxipirizanil)-2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando 5-bromo-3-metoxi-2-pirazinamina (0,2 g) y cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonilo (Ejemplo 185a) (0,31 g). Rindió 0,042 g.

m/c 430 (M⁺, 100%).

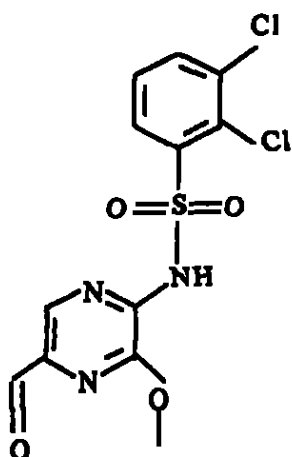
¹H NMR (D₆-DMSO) δ 8,16-8,12 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 3,92 (3H, s).

PF 208-211°C.

Ejemplo 186

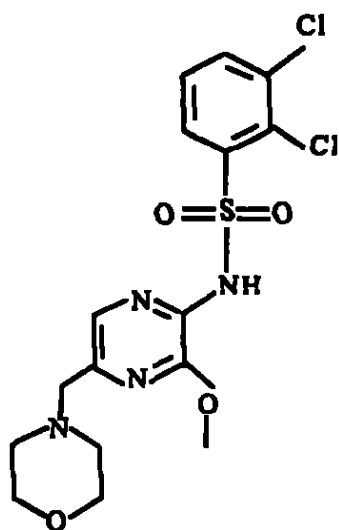
2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(4-morfolinilmetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-*N*-(5-formil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparado como en el Ejemplo 107a usando 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 138) (0,6 g). Rindió 0,53 g. Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(4-morfolinilmetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

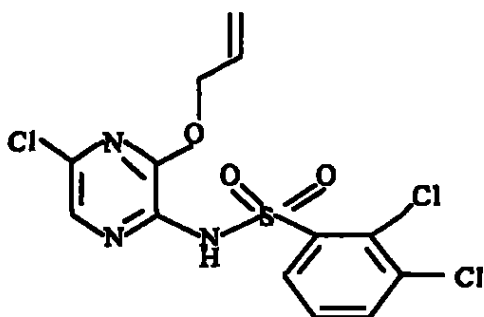


Preparada como en el Ejemplo 107b usando 2,3-dicloro-*N*-(5-formil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 186a) (0,26 g) y morfolina. Rindió 0,057 g. m/e 433 ($M+1^+$, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,12 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,59 (1H, t), 4,20 (2H,), 3,96 (3H, s), 3,85-3,65 (5H, m).

Ejemplo 187

***N*-(3-aliloxi-5-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



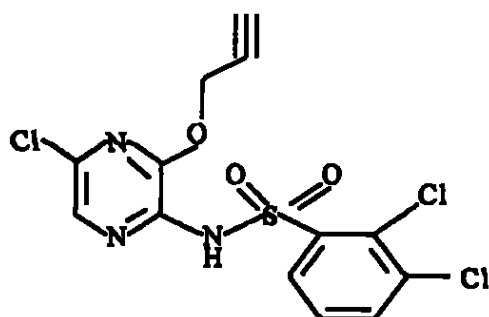
Preparada por el método del Ejemplo 31 usando alilalcohol como disolvente y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,35 g). Rindió 0,32 g.

m/e 393 (M-1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 11,80 (1H, br s), 8,08 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,82 (1H, dd), 7,58 (1H, t), 6,10-6,00 (1H, m), 5,49 (1H, dddd), 5,29 (1H, dddd), 4,86 (2H, dddd).
PF 145-146°C.

Ejemplo 188

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(2-propiniloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 31 usando propargilalcohol (0,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)benzenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,35 g).

Rindió 0,2 g.

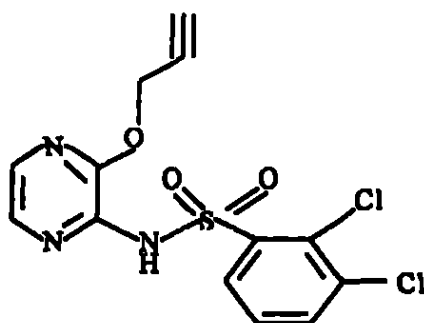
m/e 390 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,08 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,86 (1H, s), 7,58 (1H, t), 5,02 (2H, d), 3,65 (1H, t).

PF 138-139°C.

Ejemplo 189

2,3-dicloro-*N*-[3-(2-propiniloxy)-2-pirazinil]benzenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 28 usando propargilalcohol como disolvente (3 mL) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)benzenosulfonamida (Ejemplo 28) (0,3 g) e hidruro de sodio (0,2 g de una dispersión 60% en aceite) a la temperatura ambiente durante 16 horas. Rindió 0,27 g.

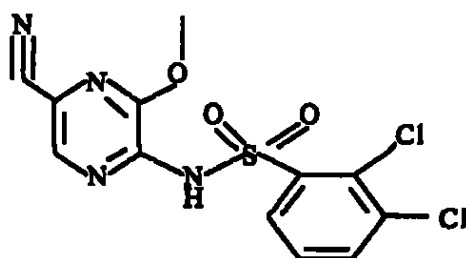
m/e 356 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,67 (1H, br s), 8,10 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,85 (1H, br), 7,72 (1H, br), 7,59 (1H, t), 5,01 (2H, d), 3,56 (1H, t).

PF 153-154°C.

Ejemplo 190

2,3-dicloro-*N*-(5-ciano-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 78 *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (Ejemplo 8) (0,1 g). Rindió 0,034 g.

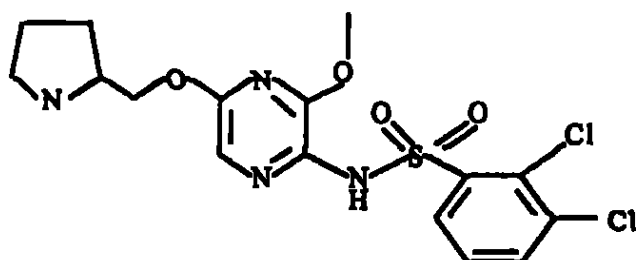
m/e 357 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,15 (1H, s), 8,14 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,59 (1H, t), 3,96 (3H, s).

PF 239-240°C.

Ejemplo 191

Clorhidrato de 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-2-pirazinil) bencenosulfonamida



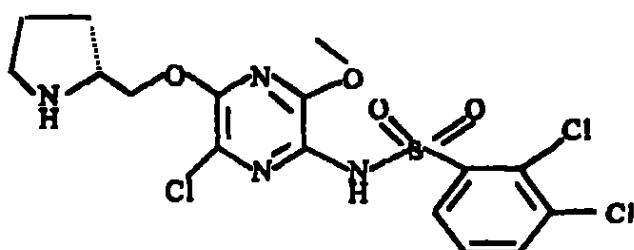
Se procedió como en el Ejemplo 115 usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-dicloro-*N*-({2-[(trimetilsilil)oxi]etoxi}metil)bencenosulfonamida (Ejemplo 55a), (0,5 g) *tert*-butil (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (9,603 g) e hidruro de sodio (0,12 g de una dispersión 60% en aceite) en *N*-metilpirrolidinona (20 mL). El aducto se desprotegió con HCl (4M en dioxano) para dar el aducto del título (0,241 g) como un sólido blanco.

n/c 433-435 (M-HCl + 1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,92 (1H, s), 9,45 (1H, br), 8,93 (1H, br), 7,98 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,52 (1H, d), 4,53 (1H, dd), 4,37 (1H, dd), 3,94-3,86 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,22 (2H, m), 2,13-2,08 (1H, m), 1,99-1,86 (2H, m), 1,76-1,67 (1H, m).

Ejemplo 192

Clorhidrato de 2,3-dicloro-*N*-(-6-cloro-3-metoxi-5-[(2*S*)-pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil) bencenosulfonamida



Se procedió como en el Ejemplo 115 usando 2,3-dicloro-*N*-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)bencenosulfonamida (Ejemplo 66a) (0,29 g), *tert*-butil (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (0,15 g) e hidruro de sodio (0,04 g de una dispersión 60% en aceite) en *N*-metilpirrolidinona (20 mL). El aducto se desprotegió con HCl (4M en dioxano) para dar el aducto del título (0,2) como un sólido blanco.

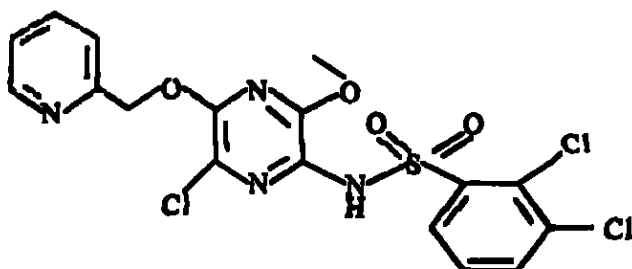
m/e 464 (M-11 + 1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,24 (1H, br s), 9,46 (1H, br s), 8,99 (1H, br s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,59 (1H, m), 4,61 (1H, dd), 4,46 (1H, dd), 3,95 (1H, br s), 3,85 (3H, s), 3,19 (2H, br s), 2,16-2,07 (1H, br s), 2,03-1,94 (1H, br s), 1,92-1,85 (1H, br s), 1,81-1,72 (1H, br s).

PF 200-204°C

Ejemplo 193

Clorhidrato de 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil) benceno-sulfonamida



Se procedió como en el Ejemplo 115 usando *N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-({2-[(trimetilsilil)etoxi]oxi}etoxi)metil)bencenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,5 g), piridina-3-metanol (0,11 g) e hidruro de sodio (0,05 g de una dispersión 60% en aceite) en *N*-metilpirrolidinona (5 mL.). Rindió 0,23 g.

m/e 438 (M-1⁺, 100%).

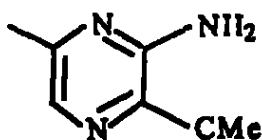
¹H NMR (D6-DMSO) δ 10,9 (1H, br s), 8,7 (1H, br s), 8,12 (1H, t), 7,99-7,92 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,63-7,53 (2H, m), 5,54 (2H, s), 3,73 (3H, s).

PF 180-183°C

Ejemplo 194

2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-6-metil-2-pirazinil) bencenosulfonamida

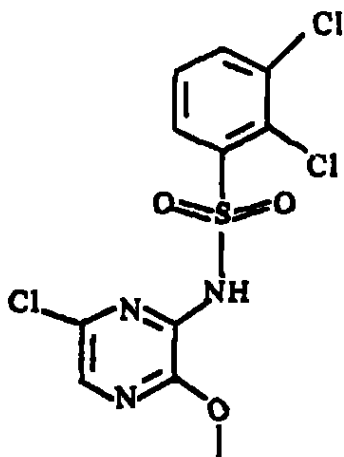
a) 3-metoxi-6-metil-2-pirazinamina



A una solución de 5 bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazimina (Ejemplo 118c) (0,8 g) y formato de amonio (0,4 g) en metanol (20 ml) se agregó paladio sobre carbono (0,2 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el residuo se dividió entre diclorometano y agua, y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,44 g).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 7,10 (1H, s), 6,15 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 2,14 (3H, s).

b) 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-6-metil-2-pirazinil) benzenosulfonamida



Una solución de 3-metoxi-6-metil-2-pirazinina (Ejemplo 194a) (0,050 g) y cloruro de 2,3-diclorobenzenosulfonilo (0,098 g) en piridina (03 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

diclorometano/acetato de etilo/ácido acético (200:4:1) dando el compuesto del título como un sólido naranja pálido (0,071 g)

m/c 348/350 (M-11⁺, 100%).

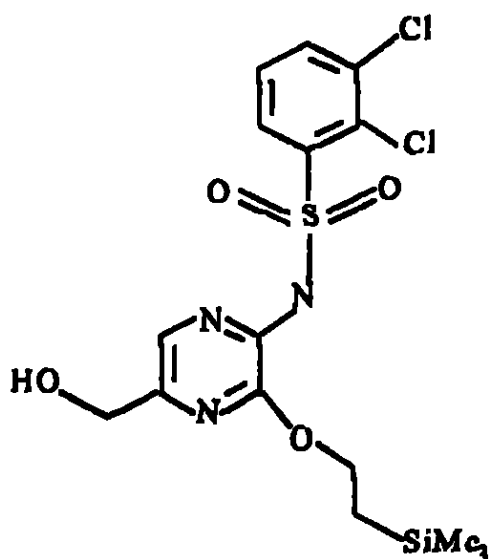
¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,04 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,65 (1H, br s), 7,61 (1H, t), 3,85 (3H, s), 2,07 (3H, br s).

PF 50-60°C.

Ejemplo 195

2,3-dicloro-N-[3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-pirazinil] bencenosulfonamida

a) 2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil-N-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}] benenosulfonamida

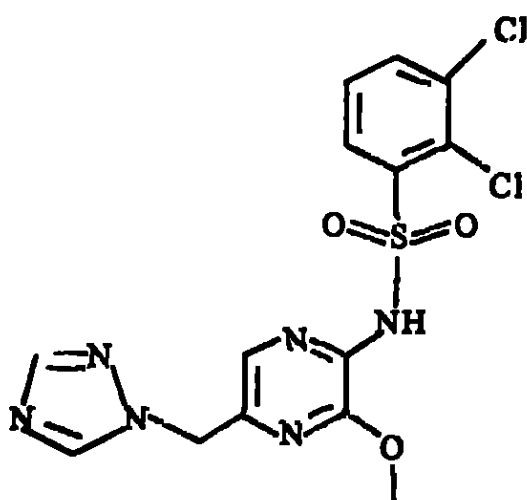


A una suspensión de 2,3-dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil-bencenosulfonamida (1,0 g) en diclorometano (100 ml.) se agregaron diisopropiletilamina (0,57 mL) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,58 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas y luego se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite amarillo. Este se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas

de diclorometano/acetato de etilo para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,8 g)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,28 (1H, t), 5,27 (2H, s), 4,74 (2H, d), 3,90 (3H, s), 3,78 (2H, m), 2,58 (1H, t), 0,85 (2H, m), 0,09 (9H, s).

b) 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-((1,1,1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-pirazinil) benceno-sulfonamida



A una solución de 2,3-dicloro-*N*-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil] bencenosulfonamida (Ejemplo 195a) (0,1 g) y trietilamina (0,056 mL) en diclorometano (5 mL) a 0°C se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,019 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se filtró a través de un tapón de sílice lavando con acetato de etilo y se concentró *al vacío* para dar un aceite incoloro (0,082 g). Este se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y 1,2,4-tiazola (0,013 g) y se agregó carbonato de sodio (0,026 g). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas, luego se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado (5x). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se

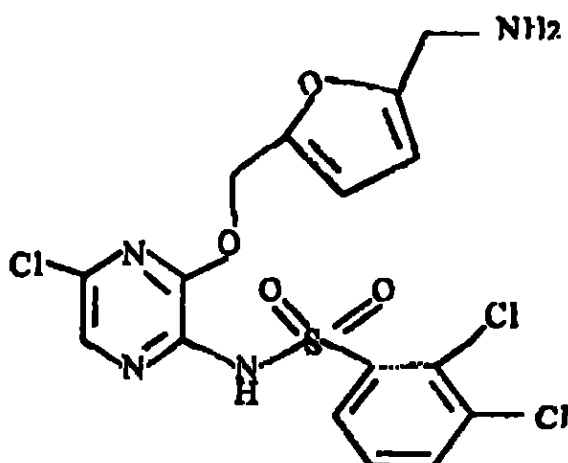
disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml.) y diclorometano (2 mL). Después de 20 minutos, la remoción del disolvente *al vacío* dió un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/ácido acético para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,011 g) m/e 413/415 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,27 (2H, m), 8,0 (1H, br s), 7,94 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 7,41 (1H, t), 5,25 (2H, s), 3,97 (3H, s).

PF 95-105°C

Ejemplo 196

N-(3-(5-aminometil-2-furanilmetoxi)-4-cloro-2-pirazinil)-2,3-dicloro-bencenosulfonamida



Preparado por el método del Ejemplo 31 usando (5-aminometil-furanil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 74) (0,3 g). Se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/diclorometano Rindió 0,1 g.

m/e 463 ($M-1^+$, 100%).

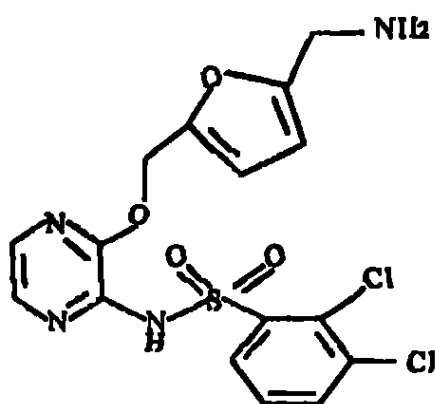
^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8,25 (2H, br s), 7,92 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,35 (1H, t),

7,27 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,57 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,14 (2H, s).

PF 201-202°C.

Ejemplo 197

***N*-(3-(5-aminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida**



Preparado por el método del Ejemplo 28 usando (5-aminometil-2-furanil)metanol (0,2 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-2-pirazinil)benenosulfonamida (Ejemplo 28) (0,3 g). Se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol/ diclorometano Rindió 0,2 g.

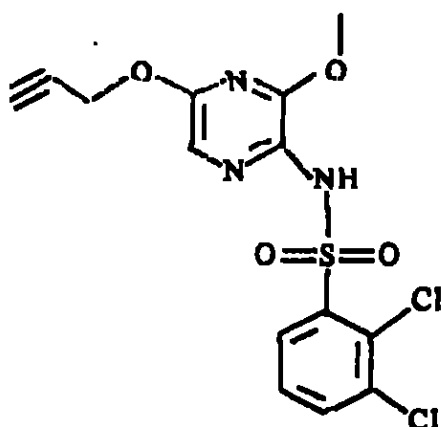
m/c 427 (M⁺, 100%).

¹H NMR (TMS-DMSO) δ 8,40 (2H, br s), 7,96 (1H, dd), 7,60 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 7,24 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,57 (1H, d), 5,20 (2H, s), 4,13 (2H, s).

PF 199-201°C.

Ejemplo 198

2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-(2-propin-1-iloxi)-2-pirazinil]benenosulfonamida



Procedimiento como el del Ejemplo 115 usando 2,3-dicloro-*N*-(3-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-(2-[trimetilsilil]oxi]etoxi)metil)benzenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g), propargilalcohol (0,025 ml.) o hidruro de sodio (0,035 g de una dispersión 60% en aceite) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml.). Rindió 0,05 g.
m/e 388 (M+1', 100%).

¹H NMR (DMSO) δ 10,90 (1H, s), 7,98-7,94 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,51 (1H, s), 4,97 (2H, d), 3,85 (3H, s), 3,56 (1H, t)..

PF 110-112°C.

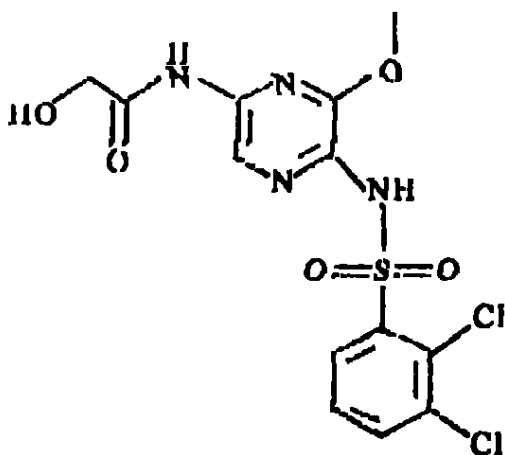
Ejemplo 199

Metiléster de ácido {1/2 (2,3-diclorosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]oxi]acético

COC(=O)COc1nc(OC)c(NC(=O)c2cc(Cl)c(Cl)cc2)n1

MP 185-190°C.

***N*-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazolil]2-hidroksicetimidina**



Procedimiento como el del Ejemplo 115 usando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-*N*-({2-[trimetilsilil]oxi}etoxi)metil)benzenosulfonamida (Ejemplo 115a) (0,25 g), glicolamida (0,066 g) e hidruro de sodio (0,035 g de una dispersión 60% en aceite) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml.). Rindió 0,075 g.

m/c 407 ($M+1^+$, 100%).

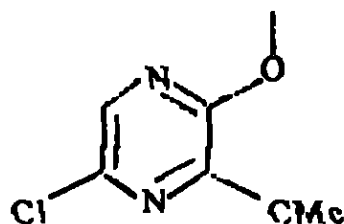
$^1\text{H NMR}$ (106-1)MSO) δ 11,23 (1H, br s), 9,77 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,58 (1H, t), 4,04 (2H, s), 3,86 (3H, s).

PF 153-155°C.

Ejemplo 201

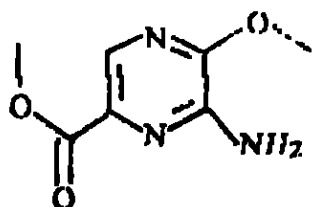
Metiléster de ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-pirazino-carboxílico

a) 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina



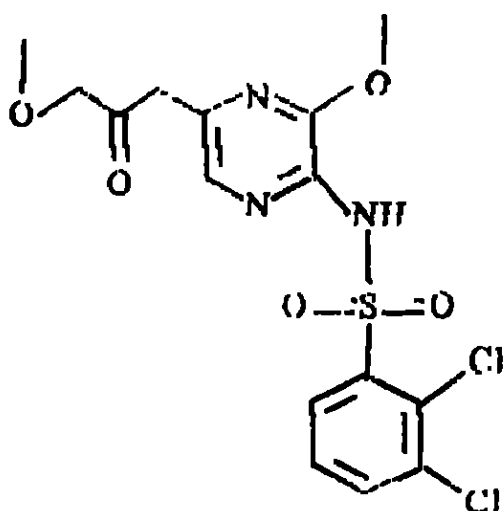
Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (Ejemplo 125a) (0,6 g), trietilamina (0,72 ml.), paladio 10% sobre carbono (0,05 g) y acetato de etilo (50 ml.) se hidrógeno a 0,5 bar hasta que la reacción estuvo completa según apreciación de la absorción de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua (25 ml.)m se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subítulo (0,33 g). Se usó directamente.

b) Metiléster de ácido 6-amino-5-metoxipirazina-2-carboxílico



Preparado como en el Ejemplo 113 usando 6-cloro-3-metoxi-2-pirazinamina (Ejemplo 201a) (0,35 g) calentada a 120°C durante 3 horas. Rindió 0,3 g. m/e 184 (M+1⁺, 100%).

c) Metiléster de ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-pirazinocarboxílico



Preparado por el método del Ejemplo 1 (reacción realizada a la temperatura ambiente) usando metiléster de ácido 6-amino-5-metoxipirazina-2-carboxílico (Ejemplo 201b) (0,3 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,4 g). Rindió 0,15 g.

m/e 392 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO) δ 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,65 (1H, t),

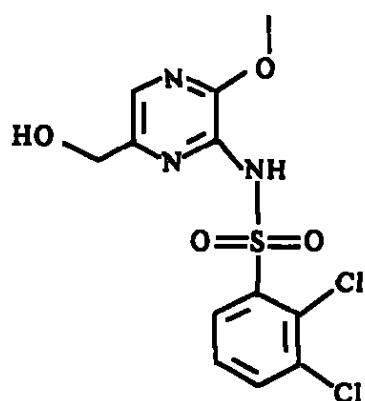
221

3,99 (3H, s), 3,77 (3H, s)..

PF 90-92°C.

Ejemplo 202

2,3-dicloro-N-[6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida



Preparada como en el Ejemplo 120 usando metiléster de ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-pirazino-carboxílico (Ejemplo 201) (0,12 g). Rindió 0,03 g).

m/e 364 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 11,5 (1H, br s), 8,13 (1H, dd), 7,92 (1H, dd), 7,77 (1H, br s), 7,59 (1H, t), 5,25 (1H, br s), 4,19 (2H, s), 3,87 (3H, s)..

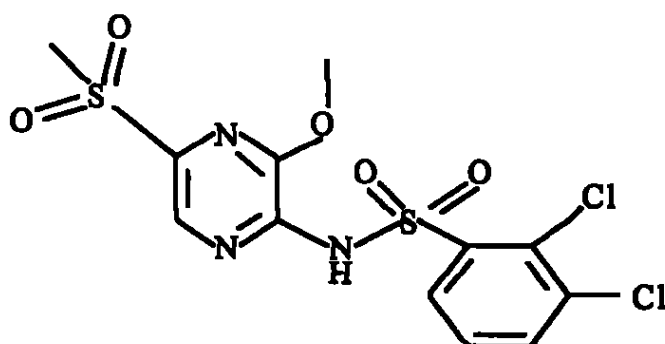
PF 153-155°C.

Ejemplo 203

2,3-dicloro-N-(5-(metanosulfonil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

225

222



Se agregó Oxone (peroximonosulfato de potasio) (0,6 g) a 2,3-dicloro-*N*-(3-metoxi-5-metilsulfonyl-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 80) en metanol (40 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtró y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano que contenían ácido acético 1% para dar el compuesto del título. Rindió 0,2 g.

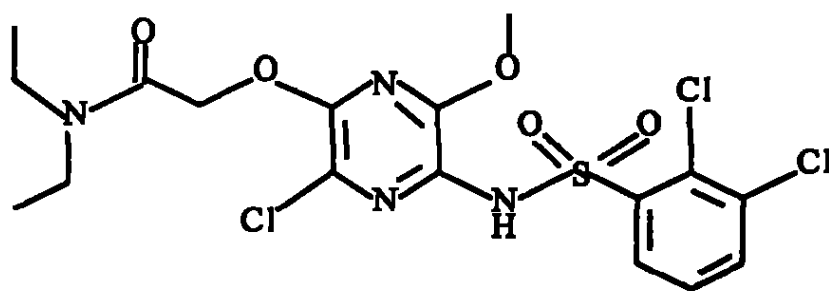
m/e 411 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,33 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, br s), 7,72 (1H, dd), 7,47 (1H, t), 4,14 (3H, s), 3,11 (3H, s)..

PF 237-238°C.

Ejemplo 204

2-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piraziniloxy]-*N,N*-dietilacetamida



226

223

Preparada como en el Ejemplo 115b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil(-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,35 g) y *N,N*-dietil-2-hidrociacetamida (0,13 g). Rindió 0,2 g).

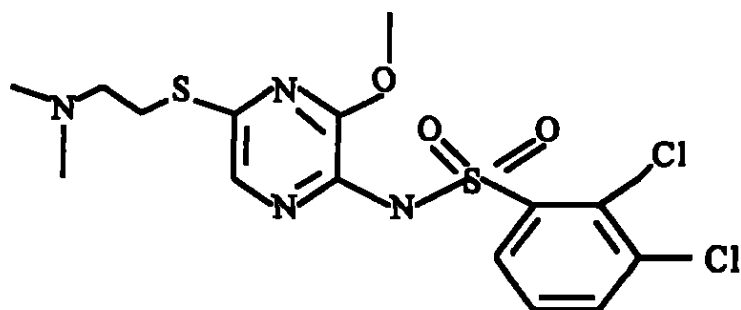
m/e 463 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,52 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, t), 4,88 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,38 (2H, q), 3,30 (2H, q), 1,20 (3H, t), 1,11 (3H, t).

PF 117-118°C.

Ejemplo 205

2,3-dicloro-*N*-{5-[2-(dimetilamino)etilsulfonil]3-metoxi-2-pirazinil}benceno - sulfonamida



Preparada como en el Ejemplo 111b usando *N*-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil(-2,3-dicloro-*N*-[2-(trimetilsilanil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (Ejemplo 55a) (0,3 g) y clorhidrato de 2-(dimetilamino)etanotiol (0,2 g). Rindió 0,25 g).

m/e 435 ($M-1^+$, 100%).

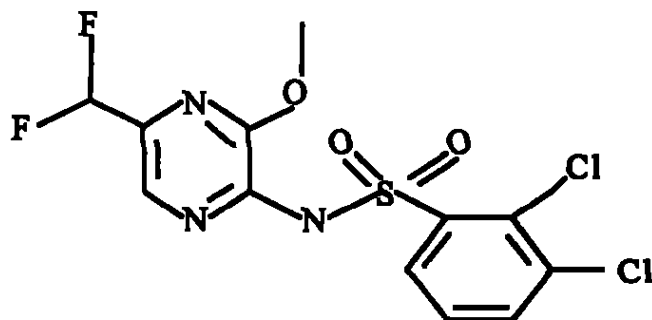
$^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8,05 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,58 (1H, t), 3,98 (3H, s), 3,47 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,77 (6H, s).

PF 117-118°C.

Ejemplo 206

227

2,3-dicloro-*N*-(5-difluorometil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,15 g) y 2,3-dicloro-*N*-(5-formil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida (Ejemplo 186a) (0,8 g) en diclorometano (20 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas y luego se evaporó. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano para dar el compuesto del título. Rindió 0,06 g.

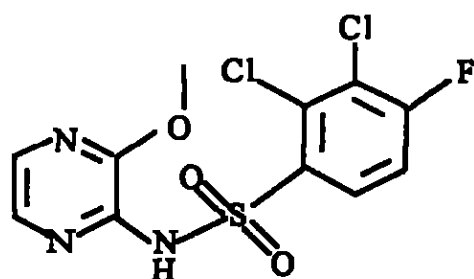
m/c 382 (*M*-1⁺, 100%).

¹ H NMR (D₆-DMSO) δ 8,14 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,84 (1H, s), 7,60 (1H, t), 6,80 (1H, t), 3,95 (3H, s)..

PF 117-118°C.

Ejemplo 207

2,3-dicloro-4-fluoro-*N*-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Se agregó hidruro de sodio (0,4 g de una dispersión 60% en aceite) a una solución de 3-metoxi-2-pirazinamina (0,25 g) en *N*-metilpirrolidinona (10 mL). Después de 0,5 horas se agregó cloruro de 2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonilo (Ejemplo 185a) (0,63 g). Después de 16 horas a la temperatura ambiente la mezcla de reacción se templó con HCl acuoso 2M, se extrajo con acetato de etilo, se secó (MgCO₄) y se evaporó. La purificación fue mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano. Rindió 0,16 g.

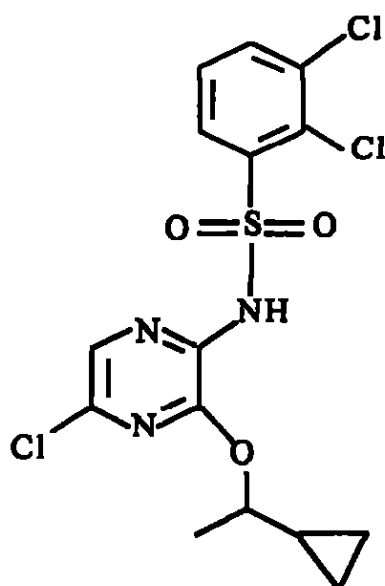
m/e 350/352 (M-1⁺, 100%).

¹ H NMR (D6-DMSO) δ 8,16 (1H, dd), 7,78 (1H, br s), 7,68 (1H, t), 7,62 (1H, br s), 3,9 (3H, s).

PF 192-194°C.

Ejemplo 208.

2,3-dicloro-*N*-{5-cloro-3-[1-(ciclopropil)etoxi]-2-pirazinil}bencenosulfonamida



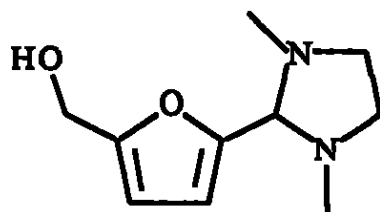
Preparada como en el Ejemplo 31 usando 1-(ciclopropil)etanol (0,1 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)-bencenosulfonamida (Ejemplo 74a) (0,1 g). Rindió 0,04 g. m/e 422 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 11,70-11,50 (1H, br s), 8,07 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,77 (1H, s), 7,59 (1H, t), 4,60-4,50 (1H, m), 1,33 (3H, d), 1,1-1,0 (1H, m), 0,6-0,3 (4H, m). PF 161-162°C.

Ejemplo 209

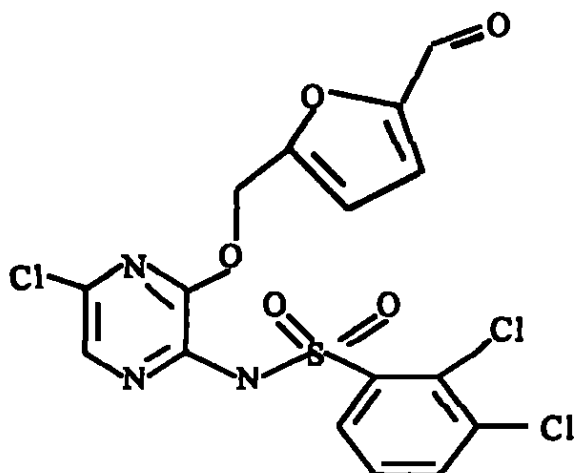
2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

a) [5-(1,3-dimetil-2-imidazolidinil)-2-furanil]metanol



5-hidroximetilfurano-2-carbaldehído (5,0 g) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (3,8 g) en tolueno (100 mL) se calentaron bajo reflujo usando un aparato Dean y S a K. Después de 12 horas, el tolueno se evaporó para dar un aceite. Rindió 8,3 g. Se usó directamente.

b) 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil] benceno-sulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 31b (reacción calentada a 60°C durante 4 horas) usando [5-(1,3-dimetil-2-imidazolidinil)-2-furanil]metanol (2,3 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida /Ejemplo 74) (3,0 g) La reacción se templó con ácido clorhídrico 2M t se dejó durante 16 horas. El producto sólido se recogió. Se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de

228

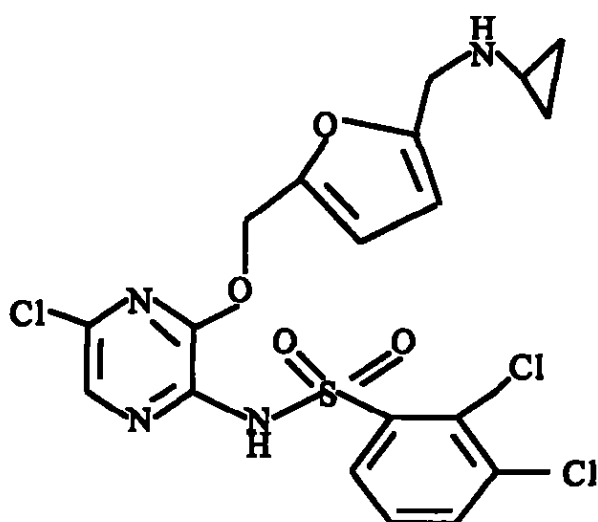
etilo/*iso*-hexano para dar el compuesto del título. Rindió 2,5 g.

m/e 460 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 9,64 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,87 (1H, s), 7,57 (2H, d+t), 6,93 (1H, d), 5,47 (2H, d).

Ejemplo 210

2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-ciclopropilaminometil)-2-furanilmetoxi]-2-pirazinil]-bencenosulfonamida



Preparada por el método del Ejemplo 107b usando 2,3-dicloro-*N*-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida (Ejemplo 209) (0,3 g) y ciclopropilamina (0,1 g). Rindió 0,1 g.

m/e 503 ($M-1^+$, 100%).

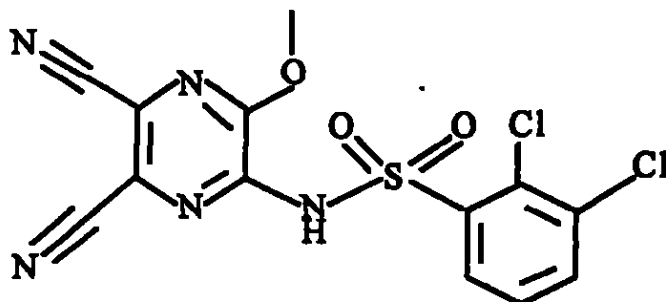
$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) δ 7,93 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,30 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,21 (2H, s), 4,34 (2H, s), 2,71 (1H, m), 0,76 (4H, m).

PF 175-176°C.

Ejemplo 211

***N*-[5,6-*bis*-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida**

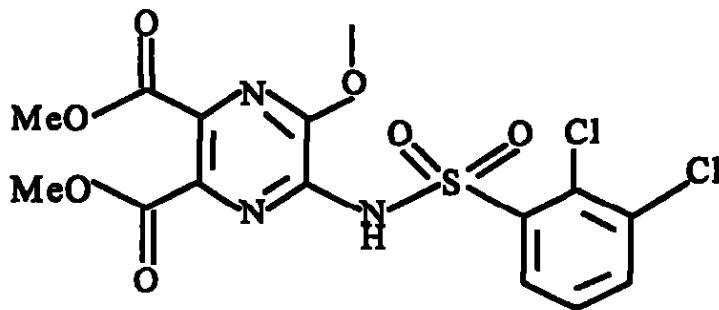
a) 2,3-dicloro-*N*-(5,6-diciano-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida



Preparada por el método descrito en el Ejemplo 1 usando 5-amino-6-cloro-2,3-dicianopirazina (1,8 g) (1,8 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (2,7 g). El aducto se hizo reaccionar por el método descrito en el Ejemplo 31b usando metóxido de sodio para dar el compuesto del subtítulo que se usó directamente.

m/e 382-383 ($M-1^+$, 100%).

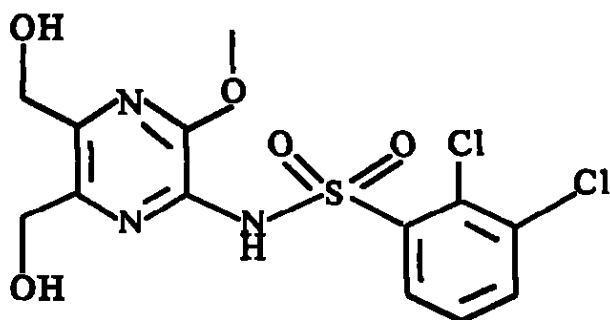
b) Dimetiléster de ácido 5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino}-6-metoxipirazina-2,3-dicarboxílico



El producto crudo del procedimiento anterior (Ejemplo 211a) se disolvió en solución de hidróxido de sodio acuosa 10% y se calentó bajo reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y el residuo se trató con cloruro de tionilo (30 mL)

y se dejó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se concentró, con azeotropía con tolueno seco. El residuo resultante se disolvió en metanol (39 mL) y se dejó reposar durante 10 horas y se concentró para dar el compuesto del subtítulo que se usó directamente.
m/e 448-450 ($M-1^+$, 100%).

c) *N*-[5,6-*bis*-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



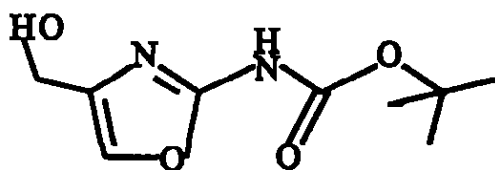
A una solución de dimetiléster de ácido 5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazina-2,3-dicarboxílico (Ejemplo 11b) (0,5 g) disuelto en tetrahydrofurano anhidro (20 mL) a 0°C se agregó una solución de trietilborohidruro de litio (Super hydride®) (5,55 mL de una solución 1M en tetrahydrofurano) y la solución resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se templó mediante la adición de ácido clorhídrico 1N (10 mL) y se extrajo en acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del título (0,201 g) como una espuma.
m/e 392, 394 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,30 (1H, d), 7,91 (1H, br s), 7,71 (1H, d), 7,46 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,0 (3H, s).

Ejemplo 212

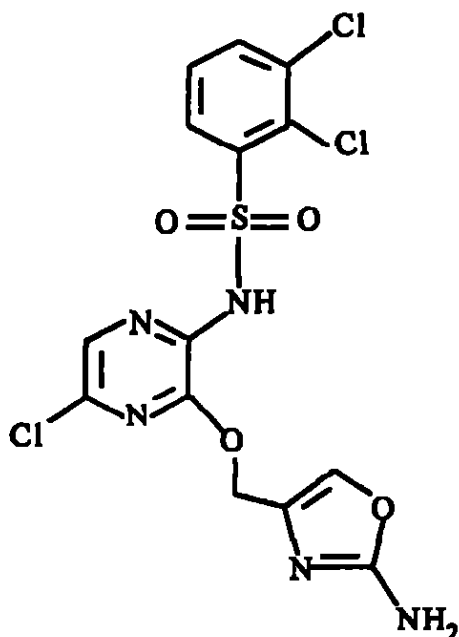
***N*-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2pirazinil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**

a) *Terc*-butiléster de ácido (4-hidroximetil-2-oxazolil)carbámico



Preparado por el método del Ejemplo 120 usando metiléster de ácido 2-{bis[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino}-4-oxazolcarboxílico (0,65 g) y trietilborohidruro de sodio (5,5 mL de una solución 1M en tetrahidrofurano). Rindió 0,24. Se usó directamente.

b) ***N*-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2pirazinil]-2,3-dicloro-bencenosulfonamida**



preparada por el método del Ejemplo 112 usando *tert*-butiléster de ácido (4-hidroximetil-2-oxazolil)carbámico (Ejemplo 212a) (0,12 g) y 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfoinamida (Ejemplo 74) (0,21 g). La purificación fue mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/*iso*-hexano para dar el compuesto del título con el grupo BOC (*tert*-butil-carbonilo) unido (0,11 g). Este compuesto se disolvió en ácido trifluoroacético (1,5 mL) y diclorometano (1,5 mL). Después de 2 horas, la solución se evaporó. La purificación fue mediante cromatografía de gel de sílice elusionando con mezclas de acetato de etilo/diclorometano para dar el compuesto del título. Rindió 0,08 g.

m/e 450 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) δ 8,04 (1H, dd), 7,91 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,49 (1H, s), 6,71 (2H, br s), 5,10 (2H, s).

PF 137°C.

Análisis Farmacológico

Prueba de enlace de célula completa FMAT

Células CHO-KI que expresan establemente el receptor CCR4 recombinante humano (Euroscreen; Bruselas, Bélgica) se cultivaron en medio NUT.MIX.F_12(HAM) con glutamax-1, que contenía 10% (v/v) de suero fetal bovino y 400 $\mu\text{g ml}^{-1}$ de geneticina-

Las células se cosecharon aproximadamente a 70% de confluencia mediante tratamiento con un tampón de disociación de células y se sembraron a 5×10^3 células/100 μl de medio de cultivo en pozos de placas de microtítulo de 96 pozos con

fondo claro Costar negras. Las placas se incubaron de un día para el otro a 37°C en CO₂ 5% y se usaron el día siguiente.

PRUEBA

Antes de usarlas, las placas de células se lavaron dos veces con 100µl de solución de sal equilibrada Hanks (HBSS). Entonces se agregaron a cada pozo 65µl de HBSS, 10µl de DMSO 10% en HBSS ± compuesto de prueba y luego 25µl de 2,8 NM FB-MDC (Applied Biosystems). Esta probeta fluorescente se preparó de unas existencias de 10µ en 0,08% (v/v) de TFA/16%% (v/v) de acetonitrilo, diluidos en HBSS.

Después de dos horas de incubación en la oscuridad a la temperatura ambiente, las placas se analizaron en un lector FMAT8100 (Applied Biosystems) para medir la fluorescencia que estaba asociada con el enlace de FB-MDC a las células. La actividad del compuesto se determinó como una pIC₅₀ [log (concentración de compuesto que da como resultado 50% de inhibición), comparando la fluorescencia en pozos de control y de antecedentes.

Datos Típicos

Fluorescencia (control) = 1200

Fluorescencia (antecedentes) = 0

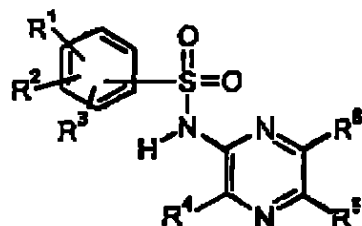
Todos los compuestos de los ejemplos tienen una pIC₅₀ superior a 5,0.

A continuación se dan los datos de compuestos específicos

		Promedio
Ejemplo 112	pIC_{50}	9,5
Ejemplo 119	pIC_{50}	7,2
Ejemplo 186	pIC_{50}	6,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde:

R¹, R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, alquilo OC₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es halógeno, CO₂R¹²,

alcoxi C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano,

oxialquenilo C₁₋₆ u oxialquinilo C₁₋₆ en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵,

O-alquilo C₁₋₆ X-alquilo C₁₋₆ en donde los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros,

O-alquilo₁₋₆ R¹¹ u O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹ en donde el grupo alquilo puede formar un

anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}\text{R}^{13}$ o COR^{13} ,

O-alquilo C_{1-6} R^{16} ;

R^5 y R^6 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ o 1-3 flúoros,

alquinilo C_{1-6} o $\text{XCH(R}^{11})\text{alquilo C}_{1-6}$ o $\text{XCH(R}^{16})\text{alquilo C}_{1-6}$ en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo y $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$

$\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{N(R}^{11})\text{R}^{11}$, $\text{X-(CH}_2)_q\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, alquilo NHC(O)C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o varios grupos hidroxilo,

alquinilo C_{3-6} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=\text{O}$,

R^{11} , X-R^{11} , X-R^{12} ; $\text{X-alquilo C}_{1-6}\text{-R}^{16}$; X-R^{16} ; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{R}^{11}$; $\text{X-(CH}_2)_n\text{CN}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{12}$; $(\text{CH}_2)_n\text{X-R}^{11}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHC(O)NHR}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHC(O)R}^{12}$; $\text{X-(CH}_2)_q\text{NHS(O)}_2\text{R}^{11}$; X-alquenilo C_{3-6} ; X-alquinilo C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3 4 o 5;

q es 2,3,4,5 o 6;

X es NR^{13} , O, S, S(O) , S(O)_2 ;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre halógeno, $C(O)NR^{14}, R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxilo, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , COR^{13} , $X(CH_2)_q NR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_n OH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$,

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo de 3-6 miembros saturado;

R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o $(CH_2)_q OH$,

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -OH o hidroxilo;
y

R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=O$

con la condición de que:

§ cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno

de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es meta para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para los dos grupos sulfonamida y el grupo alquilo C_{1-6} o el grupo alcoxi C_{1-6} no es hidrógeno,

§ cuando R^4 es halógeno o alcoxi C_{1-4} y R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} , tioalquilo C_{1-2} , trifluorometilo o etinilo y cuando uno de R^1 , R^2 o R^3 es alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y es orto para el grupo sulfonamida, entonces el grupo orto para el alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} y también meta para el grupo sulfonamida no es hidrógeno,

§ cuando dos de R^1 , R^2 , R^3 son hidrógeno y el otro es un grupo metilo para el grupo sulfonamida y R^4 es meoxi, entonces R^5 no es hidrógeno o bromo, y

§ cuando R^5 es metilo y R^6 es metoxi y uno de R^1 , R^2 o R^3 es bromo o yodo y los otros dos son ambos hidrógeno, entonces el grupo bromo o yodo no es orto para el grupo sulfonamida.

2. Un compuesto acorde con la reivindicación 1 en el que uno de R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro es cloro, bromo o metilo.

3. Un compuesto acorde con la reivindicación 1 o 2 en el que R^4 es alcoxi C_{1-6} tal como metoxi, 2-furanilmetoxi, bromo, cloro, 2-metoxietoxi, (5-metil-3-isoxalolil)metoxi, piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, metoxi, 2-(1-imidazolil)etoxi, (2-metil-4-oxazolil)metoxi y 4-metoxifenilmetoxi.

4. Un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R^5 es hidrógeno, halógeno tal como bromo o cloro, fenilo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, CH_2OH , ciano y 2-aminoetanotiol.

5. Un compuesto acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, CH₂OH y halógeno.

6. Un compuesto acorde con la reivindicación 1 que es:

2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-bencenosulfonamida

N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3,4-trifluorobencenosulfonamida

3-cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,5-diclorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,5-diclorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-4-clorobencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-3-clorobencenosulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-fluorobencenosulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-yodobencenosulfonamida

N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida

2-[[[(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)amino]sulfonil]-benzonitrilo

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)2-yodobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(2-furanilmetoxi)-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(5-metil-3-isoxazolilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-[5-bromo-3-(2-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-bromo-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-bromo-3-(3-piridazinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-bromo-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-bromo-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[5-cloro-3-(5-pirimidinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-bencenosulfonamida
 N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida
 N-(6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3,4-diclorobencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,4-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3,4-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-(5-bromo-3-metoxi-2-pirazinil)-2-trifluorometoxibencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida

2-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(1-pirrolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2-metilbencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 4-Cloro-N-(5,6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,4-Dicloro-N-(5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 3,4-Dicloro-N-(5-6-dicloro-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-6-dimetil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3,5-dimetoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(4-morfolinil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(2-hidroxietilamino)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-dimetilamino-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-hidroxi-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[6-metoxi-5-([2,2=]bipirazinilil)]bencenosulfonamida
 ácido 4-[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-piraziniloxi]benzoico
 2,3-Dicloro-N-[3,5-dicloro-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-{6-cloro-3-metoxi-5-([2-metoxietil)amino]-2-pirazinil} benceno-
 sulfonamida

N-{2-[3-cloro-5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilamino] etil}
acetamida

2,3-Dicloro-N-[5-(4-hidroximetil-1-piperinidil)-3-metoxi-2-pirazinil]]benceno-
sulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-ciano-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(6-cloro-3-metoxi-5-metilamino-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-5-metilsulfanil-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(2,4-difluorofenil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

metiléster de ácido[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfonil]
acético

ácido[5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil] acético

2,3-Dicloro-N-[5-(2-clorobenzilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(3-hidroxi-1-acetidil)-3-metoxi-2-pirazinil]-benceno-
sulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-metil-3-(1-oxi-3-pirazinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-4-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metilsulfaniletoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-(3-Butoxi-5-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-metil-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metil-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(1-oxi-2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

3-Cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-metilbencenosulfonamida

3-Cloro-N-[5-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-fluorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-metoxifenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-(5-Bromo-6-cloro-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2-bencenosulfonamida

N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-(2-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(6-metoxi-3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[3-(3-Bromofenilmetoxi)-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

metiléster de ácido 3-[6-Cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraziniloximetil] benzoico

ácido 3-[6-Cloro-3-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-2-piraziniloximetil]benzoico

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(3-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(3-metilaminometilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-{3-([2-hidroxietilamino]metil)fenilmetoxi}-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-{4-([2-hidroxietilamino]metil)fenilmetoxi}-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(4-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-hidroximetilfenilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxipiracina-2-carboxílico

2,3-Dicloro-N-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[5-(2-aminoetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-[(2-aminoetil)tio]-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil}2,3-diclorobencenosulfonamida
metiléster de ácido 3-[(5-{[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}-6-metoxi-2-pirazinil)tio]propanóico

2,3-Dicloro-N-[5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida

metiléster de ácido 5-(2,3-diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-3-metilpiracina-2-carboxílico

2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi-6-metil-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5,6-dicloro-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

3-Cloro-N-[5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil]-2-fluorobencenosulfonamida

3-Cloro-2-fluoro-N-[3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

metiléster de ácido 3-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]amino}piracina-2-carboxílico

N-(5-Bromo-6-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

metiléster de ácido 3-Cloro-5-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino}-6-metoxipiracina-2-carboxílico,

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-5-(hidroximetil)-3-metoxipirazin-2-il]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-{3-[(6-metoxi-3-piridinil)metoxi]-2-pirazinil}bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-metoxi-5-(metoximetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2-Cloro-N-(5-cloro-3-metoxi-2-pirazinil)-3-fluorobencenosulfonamida

2-Cloro-3-fluoro-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2-Cloro-3-metoxi-N-(3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-[(2S)-2.pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

metiléster de ácido 5-(2,3-Diclorofenilsulfonilamino)-6-(3-piridinilmetoxi)pirazina-2-carboxílico

5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonil]amino}-6-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinacarboxamida

2,3-Dicloro-N-[5-(4-piridinil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-(3-piridinilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(hidroximetil)-3-metoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-(5-Aliloxi-3-metoxi-2-pirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(3-hidroxi-1-propinil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-{3-[(5-Bromo-3-piridinil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil}-2,3-

diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-{[6-(hidroximetil)-2-piridinil]metoxi}-2-pirazinil] bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-[(2-metil-4-oxasolil)metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-[(2-metil-4-oxasolil)metoxi]-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(fenilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-ciclopropiletoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(3-tienilmetoxi)pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[(2-metil-3-furanil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[(3-furanil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[(4-fluorofenil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[(3-fluorofenil)metoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[3-(2-piridinil)propoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(pentiloxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(propiloxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-metoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-etoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-fluoroetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxi]-2-pirazinil}-2,3-

diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[3-(3-piridinil)propoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[2-(metilamino)etoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-{5-Bromo-3-[3-(4-hidroxifenil)propoxi]-2-pirazinil}-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(2-fenoxietoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(ciclopropilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(3-fenoxipropoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-(5-etoxi-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-([1,2,4]-1-triazolil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2-[5-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil]-N-metilacetamida.

2-[5-(2,3-Diclorobencenosulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinilsulfanil]acetamida.

2,3-Dicloro-N-[5-(4-fluorobencilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cinaometilsulfanil-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-([1,2,4]-3-oxadiazolilmetilsulfanil)-2-pirazinil] bencenosulfonamida

N-[5-(2-aminoetilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(5-metil-3-isoxasolilmetoxi)]-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-(2-idroxi-etilsulfanil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-{5-[2-(etilureido)etilsulfanil]-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[6-cloro-3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(5-dimetilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-(5-metilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3--metoxipirazinil]-2,-cianobencenosulfonamida

N-[5-Bromo-3--metoxipirazinil]-2,3-dicloro-4-fluorobencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(4-morfolinimetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 N-[3-Aliloxi-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(2-propiniloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-(2-propiniloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(5-ciano-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[(2S)-pirrolini-2-ilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[(2R)-2-pirrolidinilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 clorhidrato de 2,3-Dicloro-N-{3-metoxi-5-[2-piridinilmetoxi]-2-pirazinil]benceno-sulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(3-metoxi-6-metil-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 N-[3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 N-[3-(5-Aminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-(2-propinil-1-iloxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 metiléster de ácido {[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]oxi} acético
 N-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-pirazinil]-2-hidroxiacetamida
 metiléster de ácido 6-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-5-metoxi-2-pirazinocarboxílico
 2,3-Dicloro-N-[6-(hidroximetil)-3-metoxi-2-pirazinil]bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(5-metanosulfonil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida
 2-[5-(2,3-diclorofenilsulfonilamino)-6-metoxi-2-piraziniloxi]-N,N-dietil-acetamida
 2,3-Dicloro-N-{5-[2-(dimetilamino)etilulfanil]-3-metoxi-2-pirazinil}bencenosulfonamida
 2,3-Dicloro-N-(5-difluorometil-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-4-fluoro-N-(-3-metoxi-2-pirazinil)bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-{5-cloro-3-[1(ciclopropil)etoxi]-2-pirazinil} bencenosulfonamida

2,3-Dicloro-N-[5-cloro-3-(5-formil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil]bencenosulfonamida

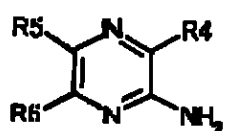
2,3-Dicloro-N-(-5-cloro-3-(-5-ciclopropilaminometil-2-furanilmetoxi)-2-pirazinil)
bencenosulfonamida

N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-
diclorobencenosulfonamida

N-[3-[(2-amino-4-oxazolil)metoxi]-5-cloro-2-pirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de ellos.

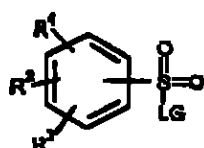
7. Un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende:

(a) hacer reaccionar de un compuesto de la fórmula (II)



(II)

en donde R^4 , R^5 y R^6 corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos, con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde R^1 , R^2 y R^3 corresponden a la definición dada en la fórmula (I) o son derivados protegidos de ellos y LG es un grupo que sale, o

b) para los compuestos en los que R^4 es alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede

formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

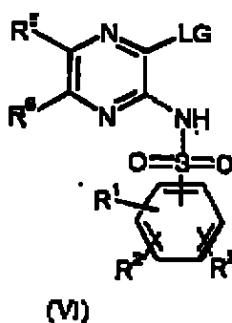
alquineloxi C_{3-6} o alquinoxio C_{3-6} en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NR^{14}R^{15}$;

O-alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

O-alquilo C_{1-6} - R^{11} u O-alquilo C_{2-6} -X- R^{11} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $S(O)R^{13}$: o

O-alquilo C_{1-6} - R^{16} ;

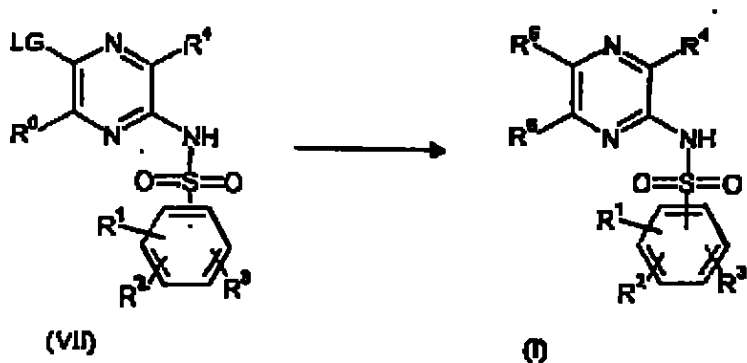
tratar un compuesto de la fórmula (VI), en donde LG es un grupo que sale



con un compuesto de la fórmula (V) en la presencia de una base adecuada, o

(c) para los compuestos de la estructura (I) en los que R^5 es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido como se definió arriba, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) o (VII) endonde LG es un grupo que sale, con un ácido borónico de arilo o heteroarilo en la presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada a temperatura elevada.

250



y opcionalmente, luego del procedimiento (a), (b) o (c)

- § remover cualesquiera grupos protectores,
- § convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I)
- § formar una sal farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica que consiste en un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

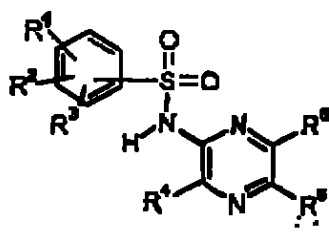
9. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéuticamente aceptable como se reivindica en la reivindicación 2, que consiste en mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarlo en terapia.

11. Un método para tratar una enfermedad mediada por quimosina en la que la quimosina se enlaza a uno o varios receptores de quimosina, que consiste en administrar

250

a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IB) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(IB)

en donde:

R¹, R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es halógeno, CO₂R¹²,

alcoxi C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano;

oxialquenilo C₃₋₆ u oxialquinilo C₃₋₆ en donde cualquiera puede estar opcionalmente sustituido con hidroxilo o NR¹⁴R¹⁵;

O-alquilo C₁₋₆ X-alquilo C₁₋₆ en donde los grupos alquilo pueden formar un anillo saturado de 3-6 miembros,

O-alquilo₁₋₆ R¹¹ u O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹ en donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ o COR¹³,

O-alquiloC₁₋₆ R¹⁶;

R^5 y R^6 son, independientemente, hidrógeno, ciano, halógeno, CO_2R^{12} , $CONR^{14}R^{15}$,

alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por hidroxilo, $NR^{14}R^{15}$ o 1-3 fluoros,

alquinilo C_{1-6} o $XCH(R^{11})$ alquilo C_{1-6} o $XCH(R^{16})$ alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo y $NR^{14}R^{15}$

$NR^{14}R^{15}$, $N(R^{11})R^{11}$, $X-(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$;

alquinilo C_{3-6} o alquenilo C_{3-6} opcionalmente ramificado y opcionalmente sustituido con 1-2 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=O$,

R^{11} ; $X-R^{11}$; $X-R^{12}$; X -alquilo $C_{1-6}-R^{16}$; $X-R^{16}$; $X-(CH_2)_nCO_2R^{12}$; $X-(CH_2)_nCONR^{14}R^{15}$; $X-(CH_2)_nR^{11}$; $X-(CH_2)_nCN$; $X-(CH_2)_qOR^{12}$; $(CH_2)_nOR^{12}$; $(CH_2)_nX-R^{11}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{12}$; $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{12}$; $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{11}$; X -alquenilo C_{3-6} ; X -alquinilo C_{3-6} ;

n es 1, 2, 3 4 o 5;

q es 2, 3, 4, 5 o 6;

X es NR^{13} , O , S , $S(O)$, $S(O)_2$;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre halógeno, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxilo, $=O$, $=S$, CN , NO_2 , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, SR^{13} , $\text{S(O)}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, halógeno, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, SR^{13} , $\text{S(O)}\text{R}^{13}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$;

R^{12} y R^{13} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo de 3-6 miembros saturado;

R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{1-6} o $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$,

o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de hidrógeno al cual están unidos forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-OH}$ o hidroxilo; y

R^{16} es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos escogidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido por 1-3 grupos escogidos entre hidroxilo, ciano, halógeno y $=\text{O}$.

12. Un método acorde con la reivindicación 11 en el que el receptor de quimosina pertenece a la subfamilia de receptores de quimosina CCR.

13. Un método acorde con la reivindicación 11 o 12 en el que el receptor de quimosina es el receptor CCR4.

14. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que sufre de ella o está en riesgo de sufrirla, que consiste en administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (IB) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en la reivindicación 11.

15. Un método acorde con la reivindicación 14, en el que la enfermedad es asma.

259
255



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 35
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma R

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha

Radicación : 04067437 00000000

Folios: 258

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fecha (AEB): 2004-07-15 15:36:13

Conmutador: 3 82 08 40

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENT

Fax: 350 52 20

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E-mail: info@slc.gov.co

www.slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



2020
Bogotá, D.C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

256

Doctor(a):
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

Oficio N° 67819

ASUNTO:	Radicación N°	04-67437
	Solicitud internacional	PCT/SE03/00041
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ❖ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 AGO 2004

202059