(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
09 November 2017 (09.11.2017)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2017/191000 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/85 (2006.01)	***C07D 207/333*** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)	***C07D 207/416*** (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)	***C07D 213/40*** (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)	***C07D 213/61*** (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01)	***C07D 213/64*** (2006.01)
C07D 233/16 (2006.01)	***C07D 213/65*** (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01)	***C07D 213/74*** (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)	***C07D 231/38*** (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01)	***C07D 231/56*** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	***C07D 239/30*** (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)	***C07D 249/06*** (2006.01)
C07C 311/40 (2006.01)	***C07D 249/18*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)	***C07D 249/20*** (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)	***C07D 263/32*** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	***C07D 271/04*** (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)	***C07D 275/02*** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)	***C07D 277/26*** (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01)	***C07D 277/34*** (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)	***C07D 277/56*** (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)	***C07D 213/60*** (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01)	***A61K 31/41*** (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)	***A61P 35/00*** (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01)	***A61P 37/00*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	***A61P 25/02*** (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)	***A61P 25/28*** (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)	***A61P 25/16*** (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2017/059882

(22) International Filing Date:
26 April 2017 (26.04.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
16167996.4 03 May 2016 (03.05.2016) EP

(71) Applicant: **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors: **WERNER, Stefan**; Ehrenbergstraße 8, 10245 Berlin (DE). **MESCH, Stefanie**; Ulmenallee 45, 14050 Berlin (DE). **CLEVE, Arwed**; Konstanzer Str. 8, 10707 Berlin (DE). **BRÄUER, Nico**; Ruppiner Str. 103, 14612 Falkensee (DE). **HERBERT, Simon, Anthony**; Chausseestraße 88D, 10115 Berlin (DE). **KOCH, Markus**; Eschengraben 16, 13189 Berlin (DE). **DAHLLÖF, Henrik**; Sagargatan 6c, 753 17 Uppsala (SE). **OSMERS, Maren**; Zum Exerzierhaus 12, 14469 Potsdam (DE). **HARDAKER, Elizabeth**; 90 Mellison Road, Tooting SW17 9AY (GB). **LISHCHYNSKYI, Anton**; Benrather Schloßallee 15, 40597 Düsseldorf (DE).

(74) Agent: **BIP PATENTS**; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim am Rhein (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

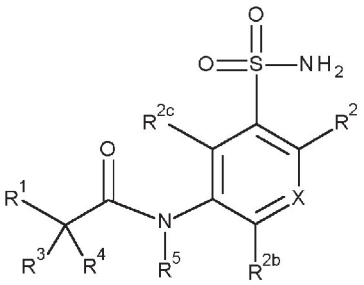
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

WO 2017/191000 A1

(54) Title: AROMATIC SULFONAMIDE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Substituted aromatic sulfonamides of formula (I) pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing a pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a disease.

[Continued on next page]

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

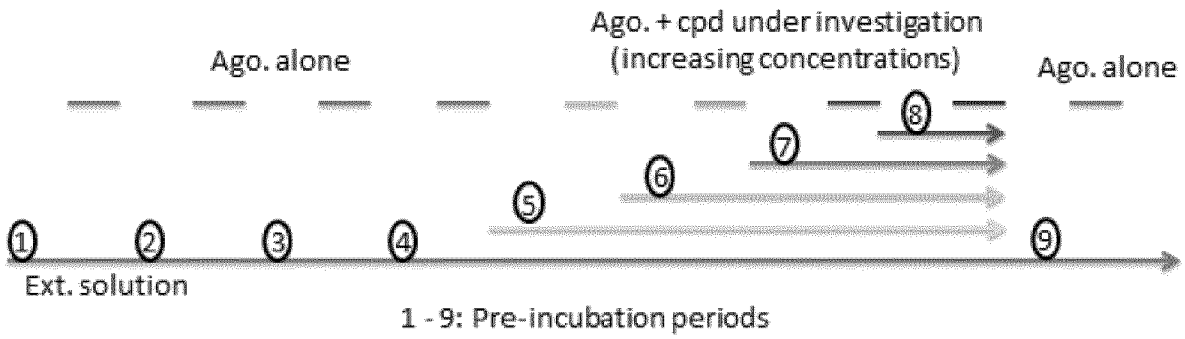

Ago. alone
Ago. + cpd under investigation
(increasing concentrations)
Ago. alone
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Ext. solution
1 - 9: Pre-incubation periods

Fig. 1

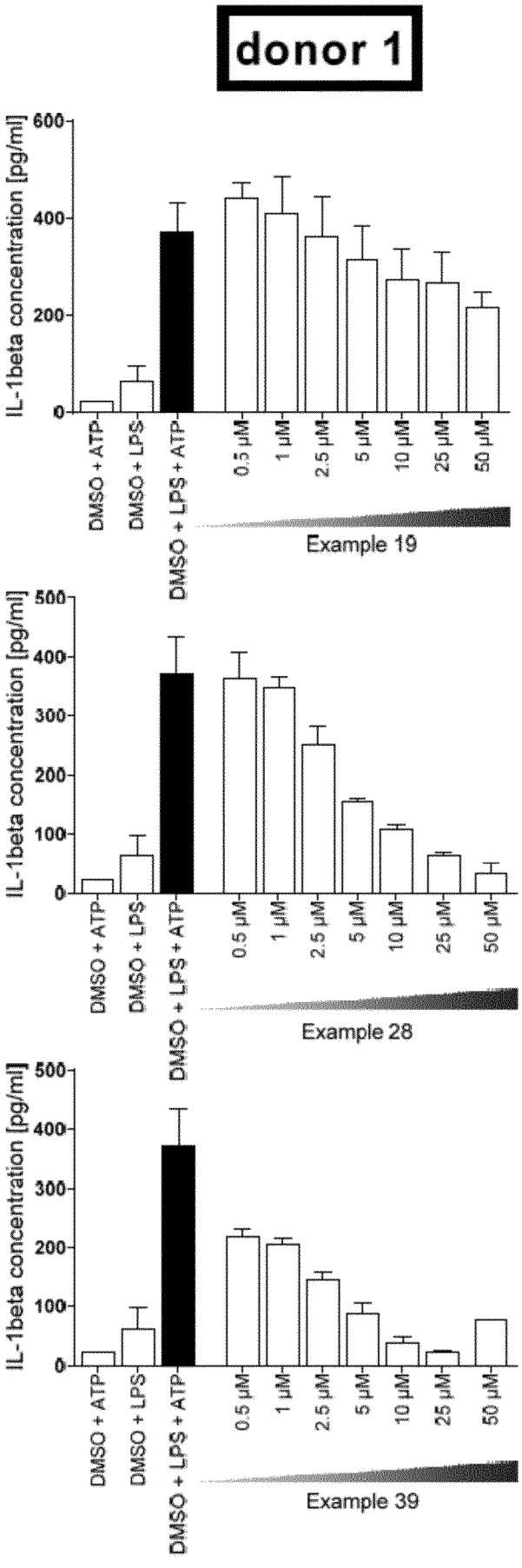

donor 1
IL-1beta concentration [pg/ml]
600
400
200
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 19
IL-1beta concentration [pg/ml]
500
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 28
IL-1beta concentration [pg/ml]
500
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 39

Fig. 2a(1)

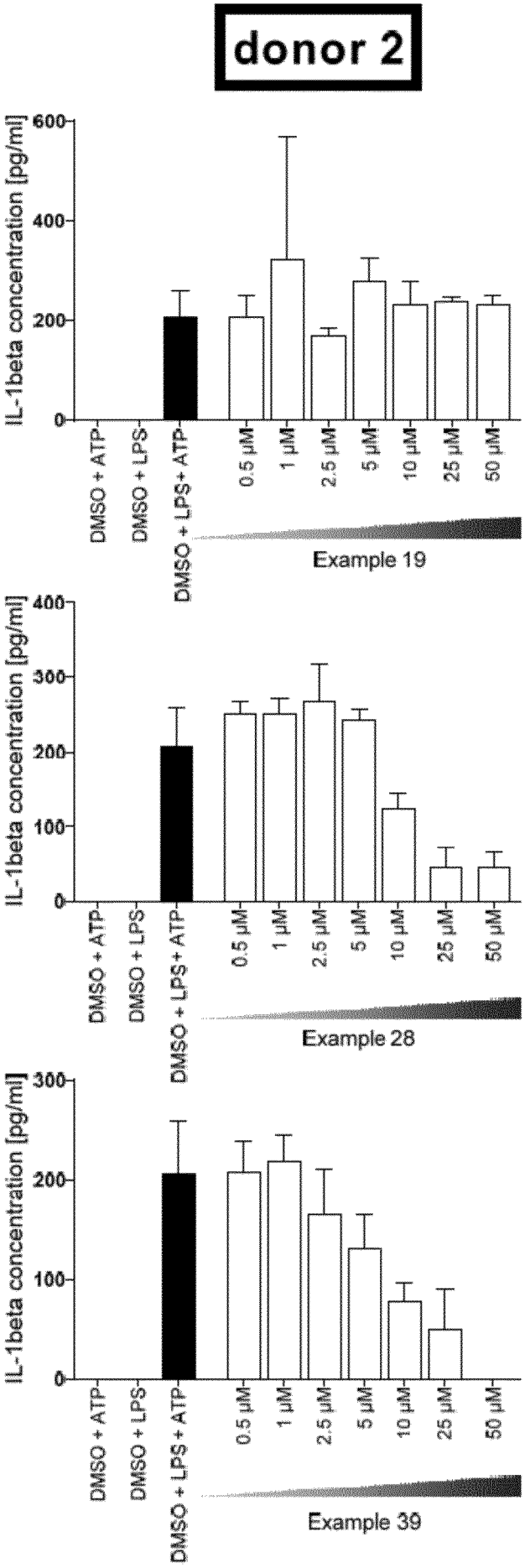

donor 2
IL-1beta concentration [pg/ml]
600
400
200
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS+ ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 19
IL-1beta concentration [pg/ml]
400
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 28
IL-1beta concentration [pg/ml]
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 39

Fig. 2a(2)

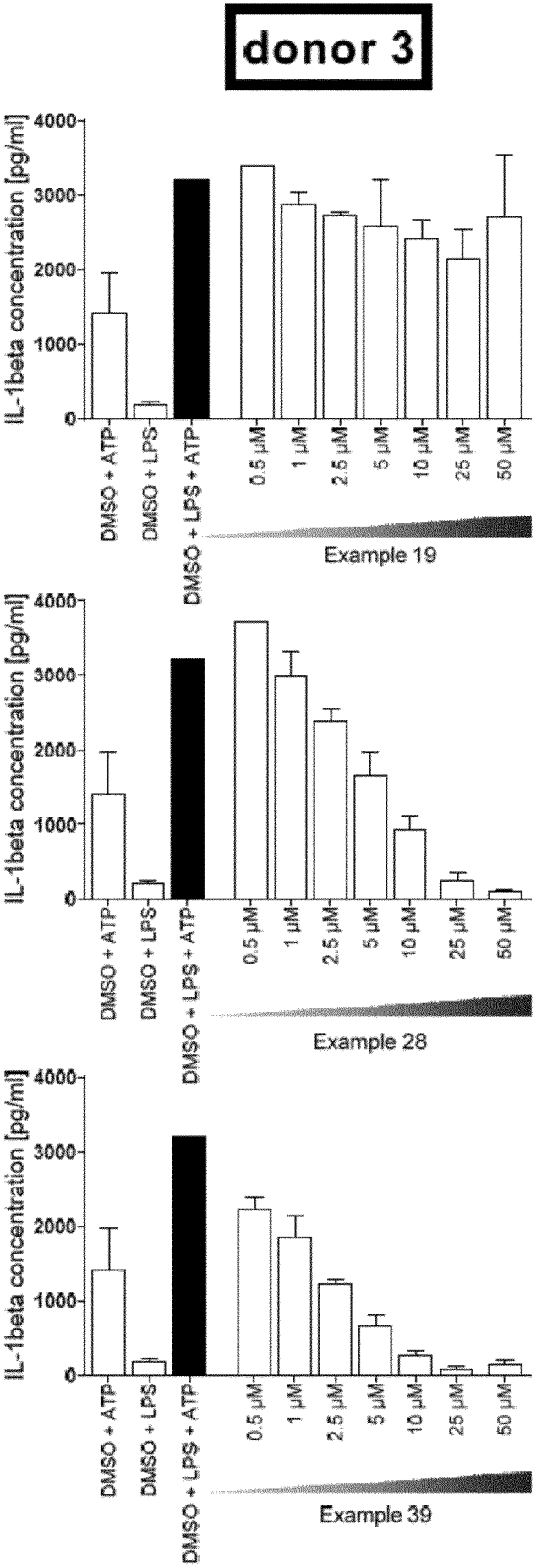

donor 3
IL-1beta concentration [pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 19
Example 28
Example 39

Fig. 2a(3)

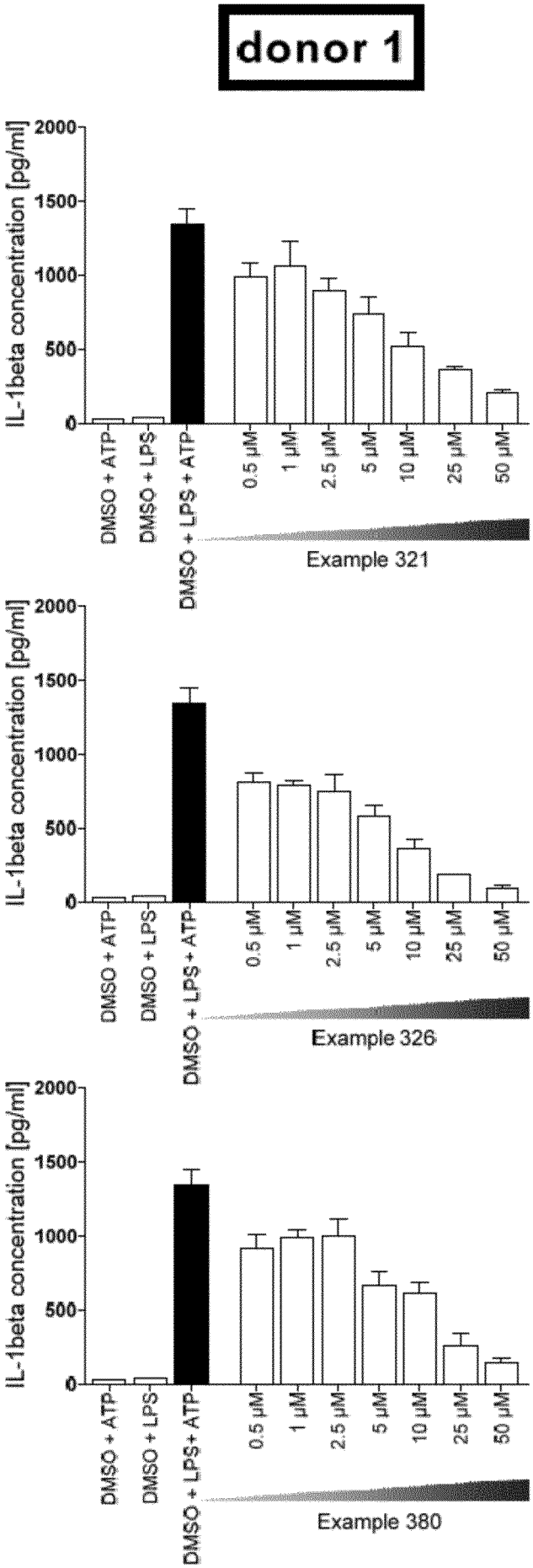

donor 1
IL-1beta concentration [pg/ml]
2000
1500
1000
500
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 321
Example 326
Example 380

Fig. 2b(1)

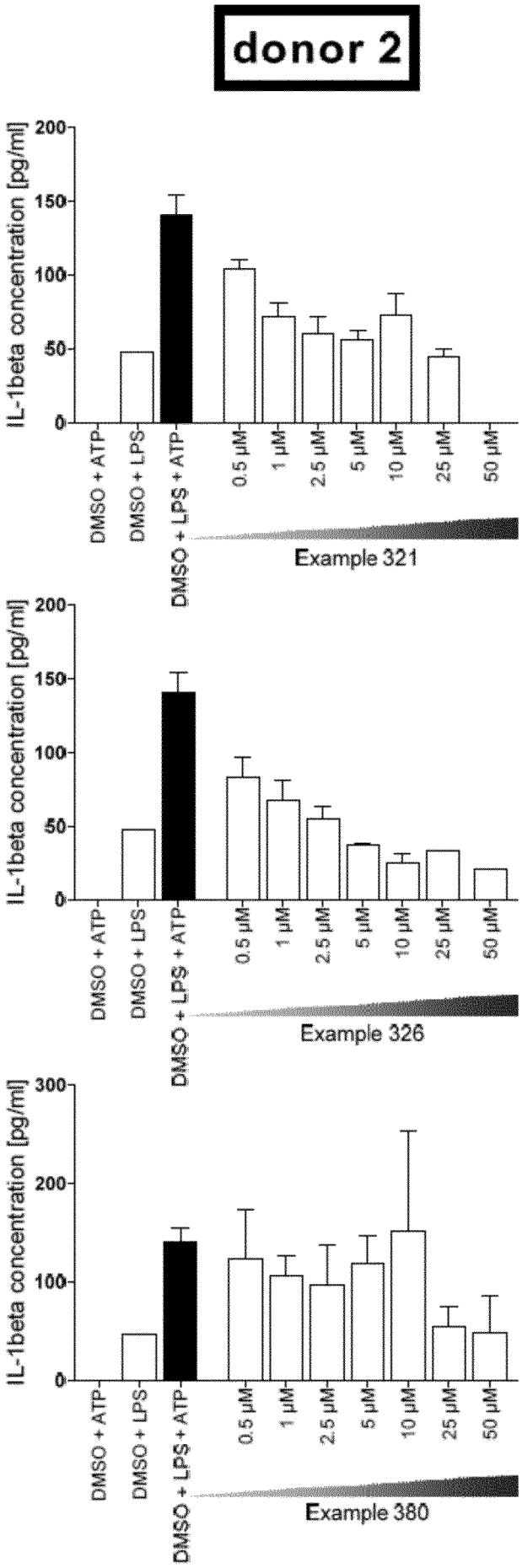

donor 2
IL-1beta concentration [pg/ml]
200
150
100
50
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 321
IL-1beta concentration [pg/ml]
200
150
100
50
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 326
IL-1beta concentration [pg/ml]
300
200
100
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 380

Fig. 2b(2)

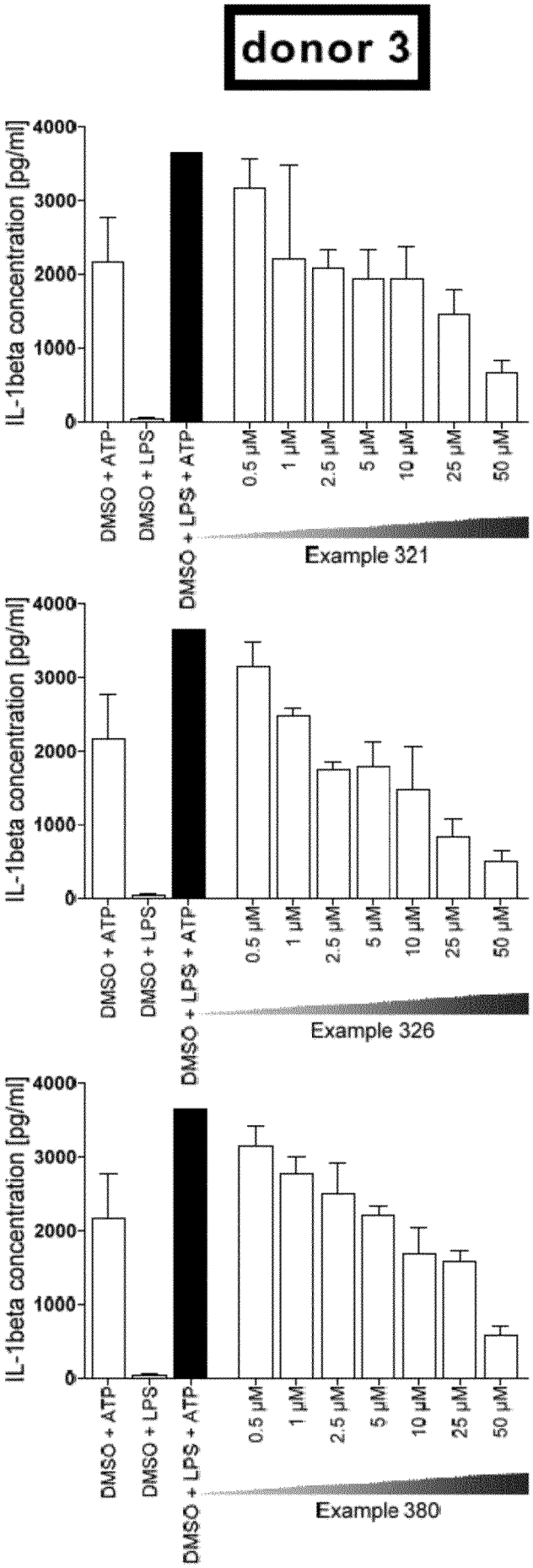

donor 3
IL-1beta concentration [pg/ml]
4000
3000
2000
1000
0
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Example 321
Example 326
Example 380

Fig. 2b(3)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
BHC163035-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2017/059882	26 April 2017 (26-04-2017)	3 May 2016 (03-05-2016)
Applicant		
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2017/059882

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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 claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/059882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/85 C07D231/12 C07D231/14 C07D231/16 C07D231/18
C07D233/16 C07D233/61 C07D233/64 C07D233/68 C07D401/04
C07D235/06 C07C311/40 C07D403/04 C07D237/08 C07D405/04

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)
C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2016/198374 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 15 December 2016 (2016-12-15) claims 1, 21-23	1-26

X	WO 2015/005467 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]; UNIV KYUSHU [JP]) 15 January 2015 (2015-01-15)	26
A	claims 1, 15	1-25

☐ 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 combination 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	Date of mailing of the international search report
30 August 2017	11/09/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2017/059882

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016198374 A1	15-12-2016	NONE	
WO 2015005467 A1	15-01-2015	AU 2014288115 A1	03-03-2016
		CA 2921200 A1	15-01-2015
		EP 3020707 A1	18-05-2016
		JP WO2015005467 A1	02-03-2017
		US 2017081294 A1	23-03-2017
		WO 2015005467 A1	15-01-2015

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-25(completely); 26(partially)

compounds of formula I, and intermediates with a sulfonamide

---

2. claim: 26(partially)

remote intermediates carrying no sulfonamide, for instance compounds 45 and 66 of claim 26

DERIVADOS AROMÁTICOSDE SULFONAMIDA

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a sulfonamidas aromáticas sustituidas de la fórmula (I) como se describen y definen en el presente, a composiciones farmacéuticas y a combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad. La presente invención, como se describe y se define en el presente, se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden un ingrediente activo que es un antagonista o un modulador alostérico negativo de P2X4. El uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en especial en mamíferos, tales como, entre otros, enfermedades asociadas con dolor, o para el tratamiento o profilaxis del dolor o daño neuronal e inflamación en el cerebro o médula espinal o artritis o síndromes de espondilitis (agudo y crónico), dolor inducido por inflamación, dolor neuropático, dolor pélvico, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con endometriosis y endometriosis, cáncer, esclerosis múltiple, médula espinal o lesión cerebral isquémica como tal, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El dolor inflamatorio crónico tal como en las afecciones de endometriosis y adenomiosis surge, entre otros motivos, como consecuencia de respuestas inflamatorias acumuladas por el sistema inmunitario después del daño tisular o muerte de células locales y en general persiste en el tiempo después de la curación de la lesión inicial. Dado que un gran porcentaje de pacientes con enfermedades inflamatorias no responden adecuadamente a los tratamientos antiinflamatorios o fármacos analgésicos disponibles en la actualidad o sufren efectos secundarios intolerables, se justifica la investigación de tratamientos alternativos para afecciones/trastornos inflamatorios.

El trifosfato de adenosina ATP es ampliamente reconocido como un importante neurotransmisor implicado en diversos roles fisiológicos y fisiopatológicos que actúa a través de diferentes subtipos de receptores purinérgicos (Burntock 1993, Drug Dev Res 28:196-206; Burntock 2011, Prog Neurobiol 95:229-274). Hasta la fecha, se han clonado siete miembros de la familia P2X, que comprenden P2X1-7 (Burntock 2013, Front Cell Neurosci 7:227). El receptor P2X4 es un canal iónico activado por ligando que se expresa en diversos tipos de células conocidas ampliamente por participar en procesos inflamatorios/inmunitarios, incluidos específicamente los monocitos, macrófagos, mastocitos y células microglia (Wang et al., 2004, BMC Immunol 5:16; Brone et al., 2007 Immunol Lett 113:83-89). Se sabe que la activación de P2X4 por ATP extracelular, entre otras cosas, conduce a la liberación de citoquinas y prostaglandinas proinflamatorias (PGE2) (Bo et al., 2003 Cell Tissue Res 313:159-165; Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300; de Ribero Vaccari et al., 2012, J Neurosci 32:3058-3066). Numerosas líneas de evidencia en las publicaciones que utilizan modelos animales implican al receptor P2X4 en la nocicepción y el dolor. Los ratones que carecen del receptor P2X4 no desarrollan hipersensibilidad al dolor en respuesta a numerosas provocaciones inflamatorias tal como el adyuvante completo de Freund, carragenina o formalina (Ulmann et al., 2010, EMBO Journal 29:2290-2300). Además, los ratones que carecen de P2X4R no desarrollan alodinia mecánica después de una lesión del nervio periférico, lo que indica una función importante de P2X4 también en condiciones de dolor neuropático (Tsuda et al., 2009, Mol Pain 5:28; Ulmann et al., 2008, J Neurocsci 28:11263-11268).

Además de la función prominente de P2X4 en las enfermedades relacionadas con el dolor agudo y crónico (Trang and Salter, 2012, Purinergic Signalling 8:621-628; Burnstock , 2013 Eur J Pharmacol 716:24-40), P2X4 se considera un mediador de importancia crítica de las enfermedades inflamatorias tales como, enfermedades respiratorias (por ejemplo, asma, EPOC), enfermedades pulmonares que incluyen fibrosis, cáncer y aterosclerosis (Burnstock et al., 2012 Pharmacol Rev. 64:834-868).

El documento EP 2 597 088 A1 describe antagonistas del receptor P2X4 y en especial un derivado de diazepina de la fórmula (III) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo. Dicho documento divulgó además el uso de derivados de diazepina antagonistas del receptor P2X4 representados mediante la fórmula (I), (II), (III), o su sal farmacológicamente aceptable, que muestra un antagonismo del receptor P2X4, que es eficaz como agente para la prevención o el tratamiento del dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático. Con más detalle, el documento EP 2 597 088 A1 describe que los antagonistas del receptor P2X4 son eficaces como agente preventivo o terapéutico para el dolor provocado por diversos cánceres, neuritis diabética, enfermedades virales como el herpes y la osteoartritis. El agente preventivo o terapéutico de acuerdo con el documento EP 2 597 088 A1 también se puede usar en combinación con otros agentes tal como el analgésico opioide (por ejemplo, morfina, fentanilo), inhibidor del canal de sodio (por ejemplo, novocaína, lidocaína) o AINE (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno). El antagonista del receptor P2X4 utilizado para el dolor provocado por los cánceres también se puede usar en combinación con un carcinostático tal como un quimioterápico. Otros antagonistas del receptor P2X4 y su uso se divulgan en los documentos WO2013105608, WO2015005467 y WO2015005468.

“Discovery and characterization of novel, potent and selective P2X4 receptor antagonists for the treatment of pain” («Descubrimiento y caracterización de nuevos, potentes y selectivos antagonistas del receptor P2X4 para el tratamiento del dolor») se presentó en la Society for Neuroscience Annual Meeting 2014 («Reunión Anual de la Sociedad de Neurociencias 2014») (Carrie A Bowen et al.; cartel N. 241.1) Dicho cartel describe los métodos para identificar antagonistas nuevos, potentes y selectivos de moléculas pequeñas que inhiben P2X4 en todas las especies, y cómo evaluar compuestos seleccionados en modelos experimentales de dolor neuropático e inflamatorio. En especial, se describió un método de cribado basado en Flipr P2X4R humano, rata y ratón, un ensayo electrofisiológico de P2X4R humano, un modelo adecuado de neuropatía en ratón y un modelo de inflamación en ratón.

Los documentos WO2015/088564 y WO2015/088565 proporcionan compuestos moduladores del receptor P2X4, métodos para su síntesis, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para su uso. Dichos

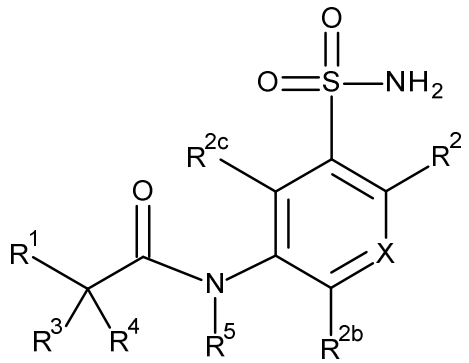
compuestos moduladores del receptor P2X4 son útiles para el tratamiento, prevención y/o manejo de diversos trastornos, que incluyen, entre otros, dolor crónico, neuropatía, enfermedades inflamatorias y trastornos del sistema nervioso central.

No existe referencia en el estado de la técnica acerca de sulfonamidas aromáticas sustituidas de la fórmula general (I) como se describen y definen en el presente y ni al uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en especial al uso de sulfonamidas aromáticas sustituidas de la fórmula general (I) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades relacionadas con el dolor, o para el tratamiento o profilaxis de los síndromes de dolor (agudo y crónico), dolor inducido por inflamación, dolor neuropático, dolor pélvico, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con endometriosis, así como endometriosis como tal, cáncer como tal, y enfermedades proliferativas tal como endometriosis, como agente único o en combinación con otros ingredientes activos.

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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

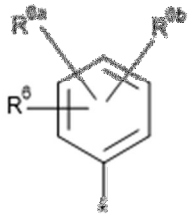


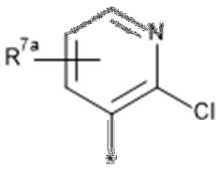
(I)

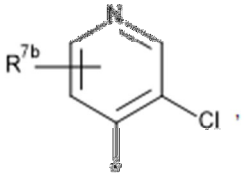
en la cual:

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

R^1 representa un grupo seleccionado de:



,


o


,

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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^5 representa hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

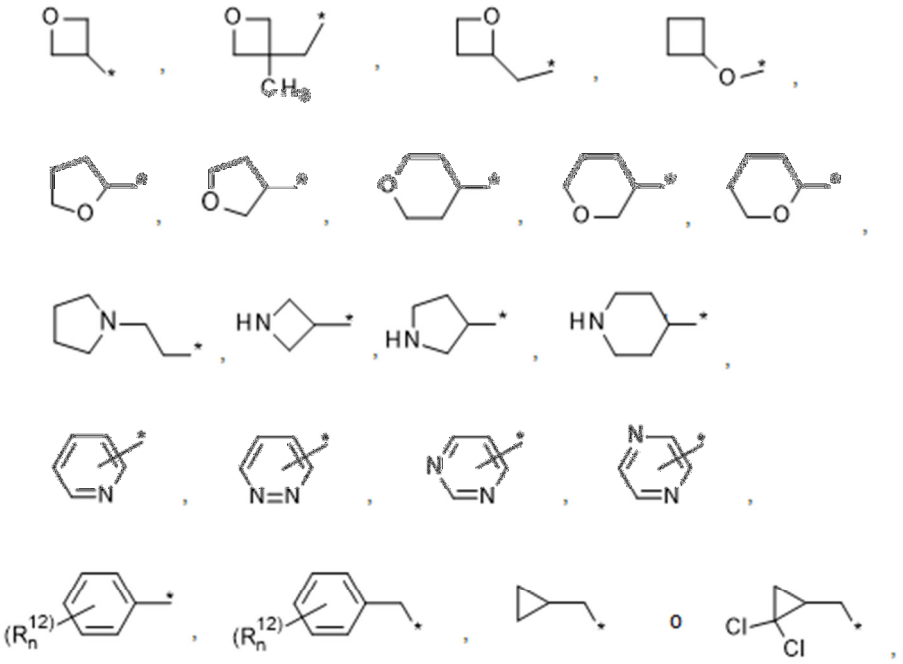
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

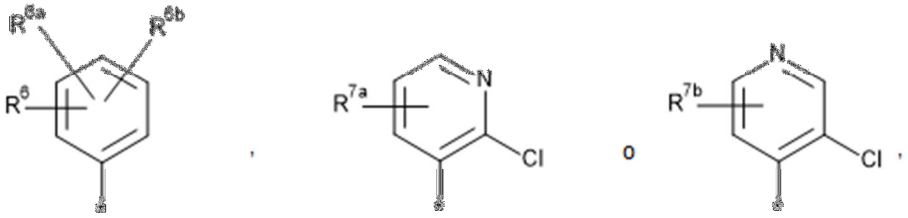
n representa 0, 1, 2 o 3;

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

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

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

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa un grupo seleccionado de:



,

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

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^5 representa hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,

haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

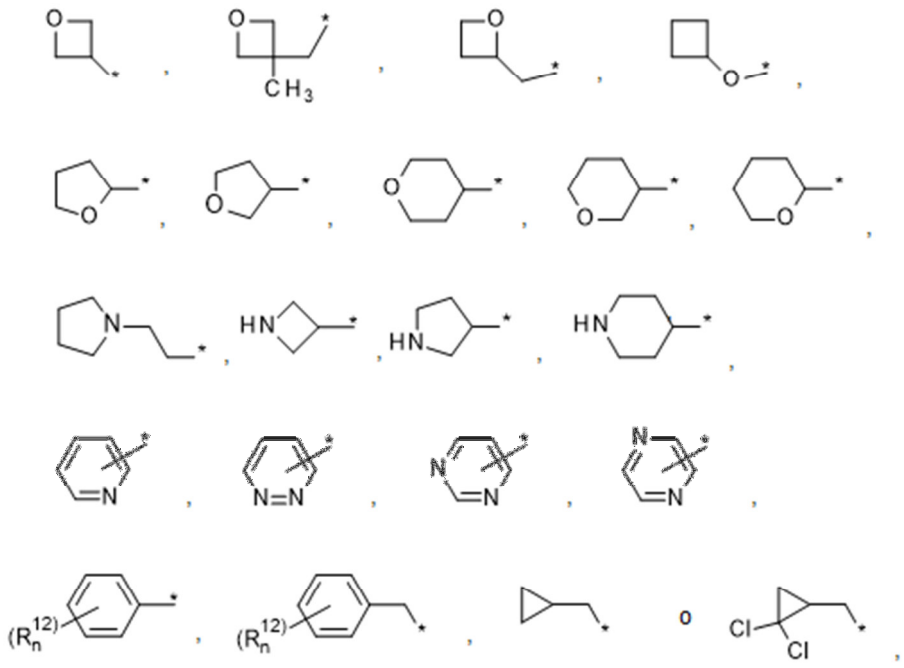
R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano,
alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-

C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-,
R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-,
R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

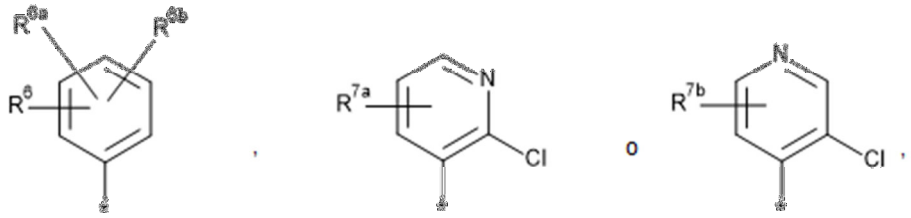
n representa 0, 1, 2 o 3;

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

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

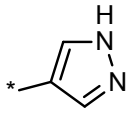
X representa C-R^{2a} o N;

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa



,

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor o OH;

R^5 representa hidrógeno o metilo;

R^6 representa flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_3, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

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

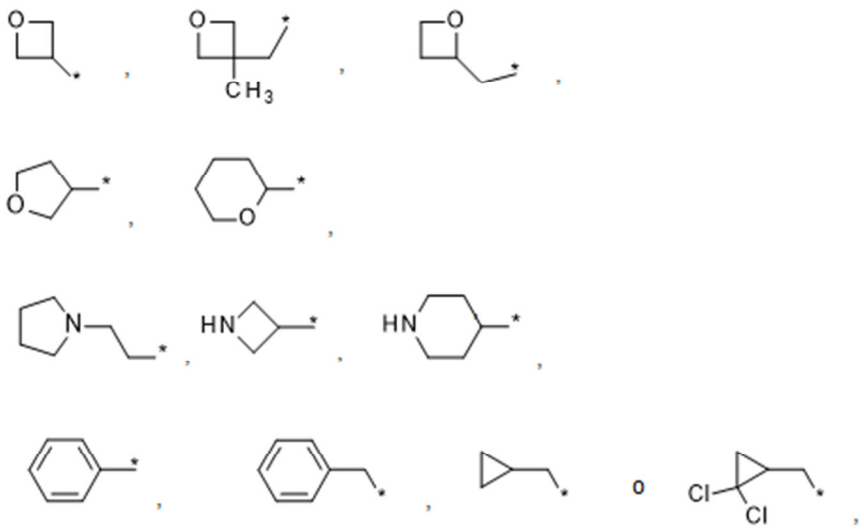
R^{6a} hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo o metoxi;

R^{6b} hidrógeno o flúor;

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

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, ciano, alquilo-C_1-C_4, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, hidroxialquilo-C_1-C_6, (alcoxi-C_1-C_3)-etilo-, trifluorometoxi-etilo-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)-;

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



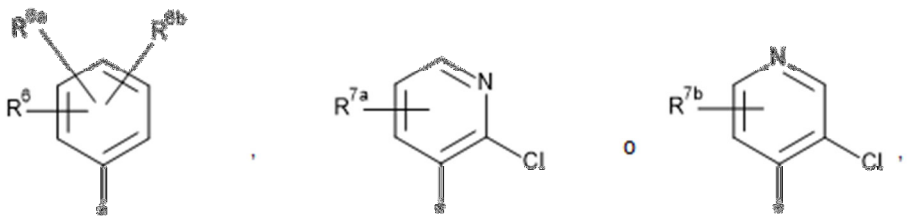
en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

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

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

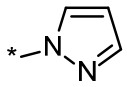
X representa C-R^{2a} o N;

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa



,

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor o metilo;

R^5 representa hidrógeno o metilo;

R^6 representa flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_3, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi;

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

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

R^{6b} hidrógeno o flúor;

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

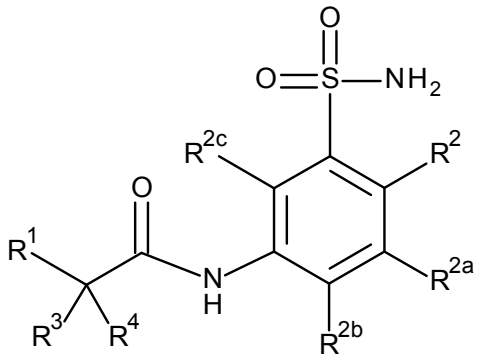
R^{11} representa, en forma independiente entre sí, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo,

hidroxipropilo, alcoxi-C_1-C_3, metoxi-etil-, F_2CH-CH_2-NH-CH_2-, F_2CH-CH_2-NH-, H_3C-C(O)-, H_3C-CH_2-O-C(O)- o H_3C-S-;

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

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

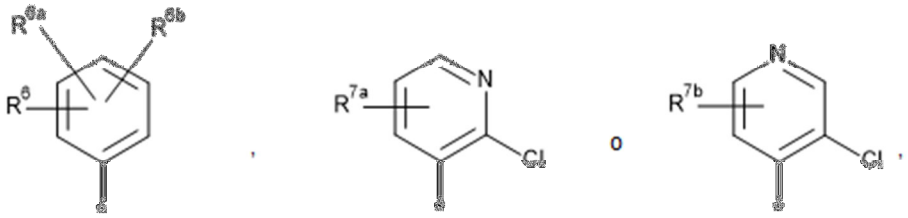
En un segundo aspecto, la invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula (Ia),



(Ia)

en la cual:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

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

R^{2b} representa hidrógeno o halógeno;

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

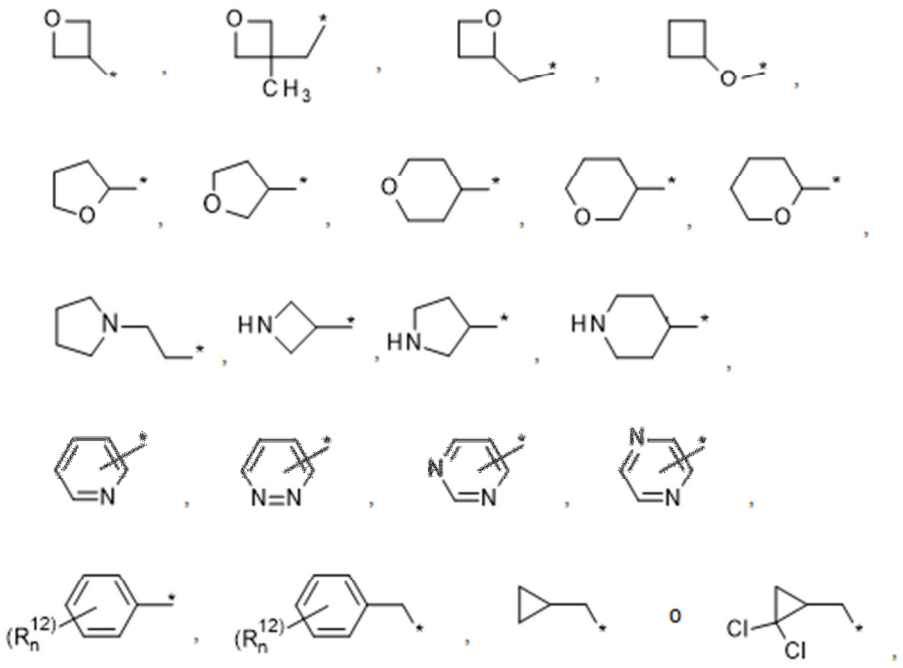
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2$N-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano,
alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-,
R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, R^9R^{10}N-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o
(alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

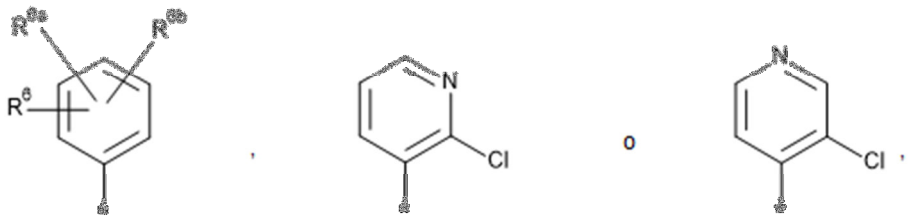
n representa 0, 1, 2 o 3;

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

En un tercer aspecto, la invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula (Ia)*, anterior*,

en la cual:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes;

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

R^{2b} representa hidrógeno o flúor;

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

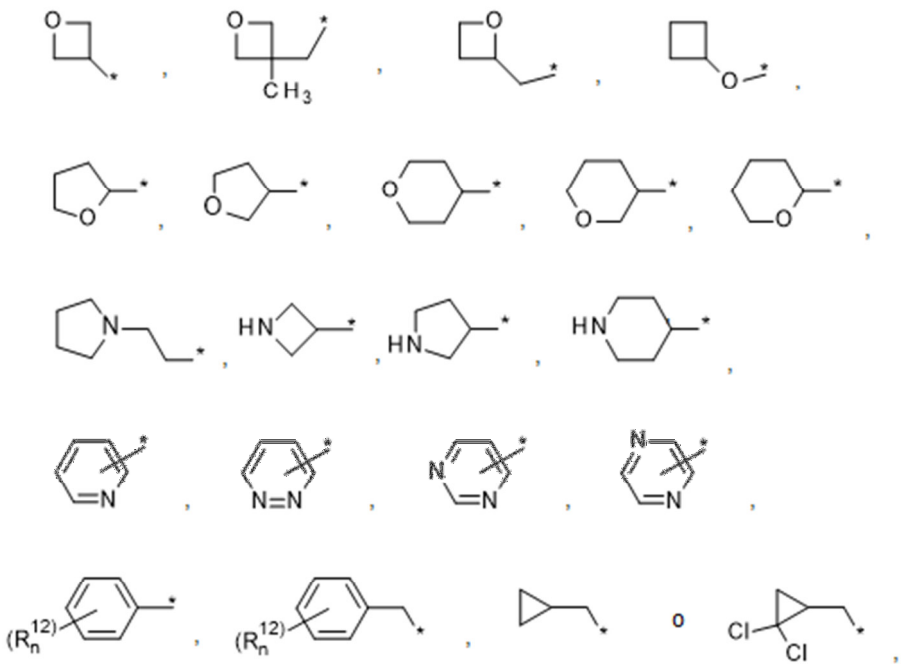
R^8 representa, en forma independiente entre sí, alquilo-C_1-C_6;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, ciano,
alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-,
R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o
(alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4;

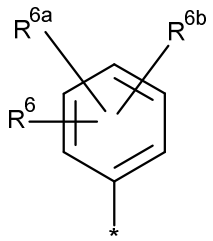
n representa 0 o 1;

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

En un cuarto aspecto, la invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula (Ia)*, anterior*,

en la cual:

R^1 representa



,

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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes;

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

R^{2b} representa hidrógeno o flúor;

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

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa hidrógeno;

R^6 representa halógeno, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4 o alcoxi-C_1-C_4;

R^{6b} hidrógeno o flúor;

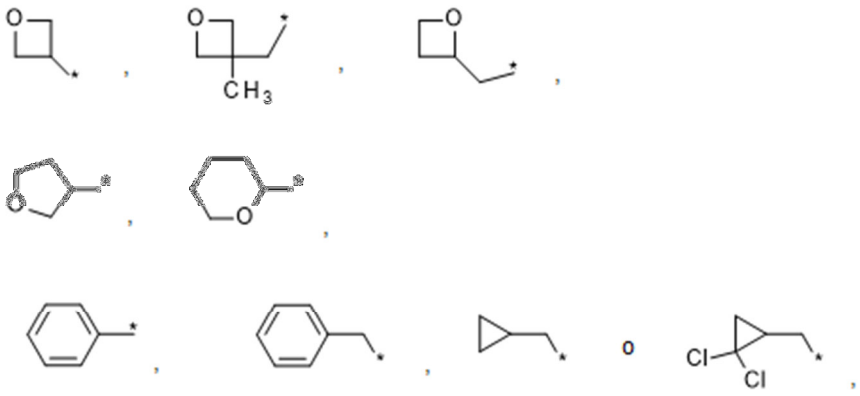
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, metilo o etilo;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_2 o ciclopropilo o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-miembros;

R^{11} representa, de forma independiente entre sí, halógeno, ciano, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4,hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_3)-etil-, metoxi-etil-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-,
R^8-O-C(O)- o $R^9R^{10}N$-C(O)-;

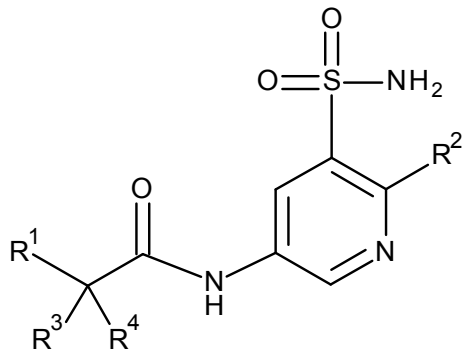
R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_5,



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

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

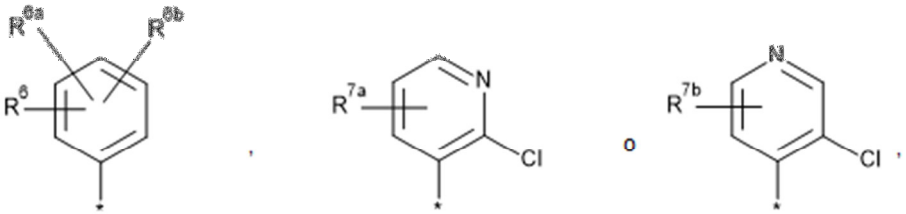
En un quinto aspecto, la invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la cual:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

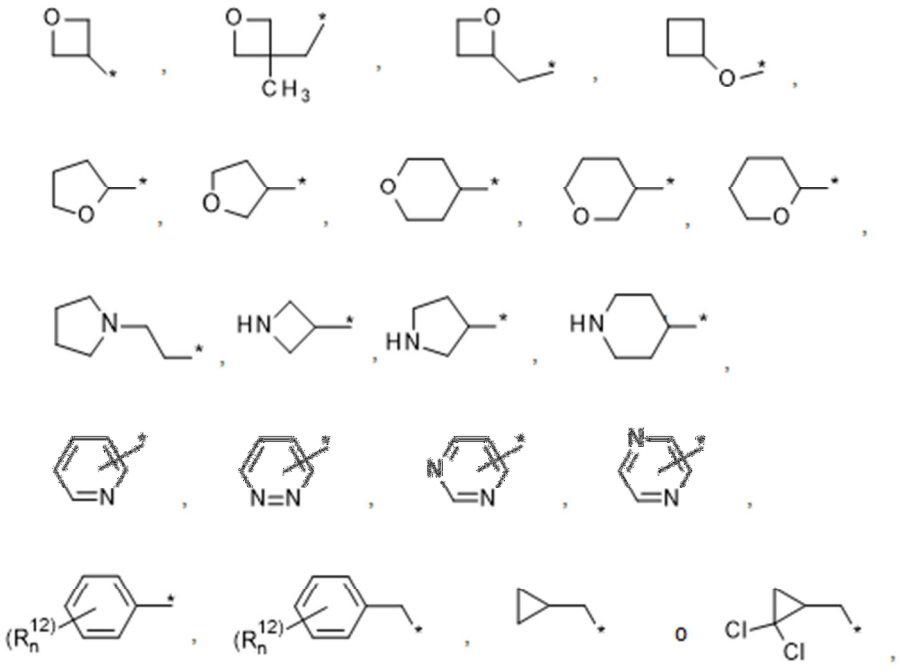
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, R^9R^{10}N-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

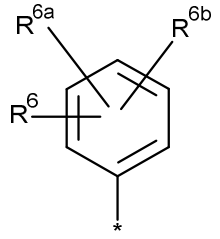
n representa 0, 1, 2 o 3;

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

En un sexto aspecto, la invención se refiere en especial a compuestos de la fórmula (Ib), *anterior*,

en la cual:

R^1 representa



,

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

R^2 representa heteroarilo,

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos una vez con R^{11};

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa hidrógeno;

R^6 representa halógeno;

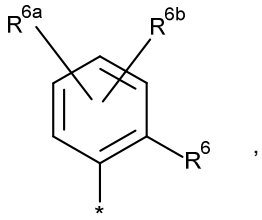
R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, ciano, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

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

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

R^1 representa



,

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

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,

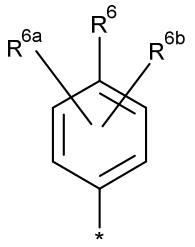
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,

haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-.

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

R^1 representa



,

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

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,

haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,

(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

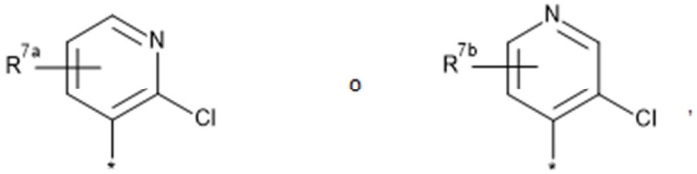
R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,

haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,

(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-.

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

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxi, flúor, cloro, alquilo-C_1-C_4, difluorometilo o trifluorometilo.

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

R^2 representa fenilo,

en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituido una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituido con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros.

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

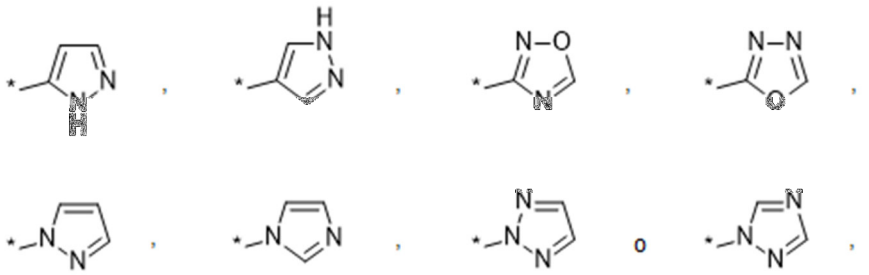
R^2 representa heteroarilo monocíclico de 5 miembros,

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma

independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

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

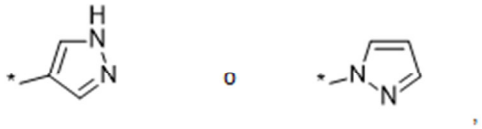
R^2 representa un grupo seleccionado de:



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

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

R^2 representa un grupo seleccionado de:

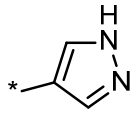


en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dichos grupos están opcionalmente sustituidos de

una a dos veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o están sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

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

R^2 representa

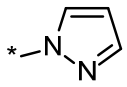


,

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

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

R^2 representa



,

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

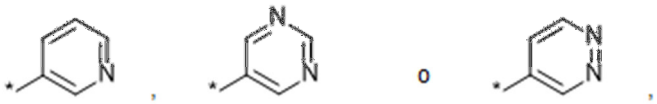
En especial la invención se refiere además a compuestos de la fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en donde:

R^2 representa heteroarilo monocíclico de 6 miembros,

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

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

R^2 representa un grupo seleccionado de:



en donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

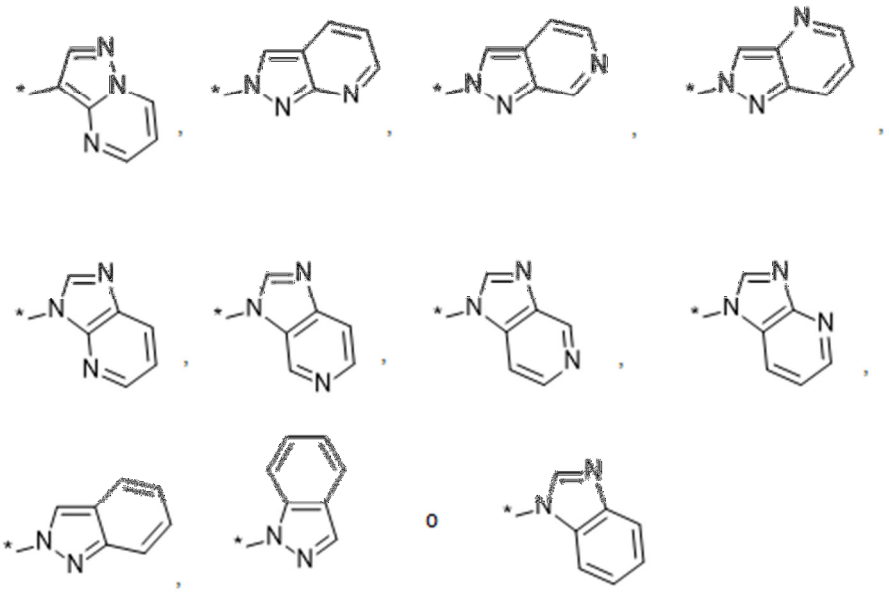
En especial la invención se refiere además a compuestos de la fórmulas (I), (Ia) y (Ib) como se describe anteriormente, en donde:

R^2 representa heteroarilo bicíclico condensado en [5.6],

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

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

R^2 representa un grupo seleccionado de:



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

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

R^3 representa hidrógeno; y

R^4 representa hidrógeno, metilo u OH.

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

R^3 representa hidrógeno; y

R^4 representa hidrógeno.

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

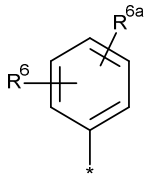
R^3 representa flúor; y

R^4 representa flúor.

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

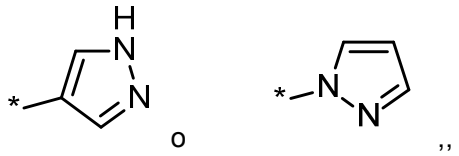
R^5 representa hidrógeno.

De acuerdo con otra forma particular de la invención, los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellos en los cuales: R^1 representa



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

R^2 representa



,,

en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido de una a

dos veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituido una vez con R^{11a} y opcionalmente una vez con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

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

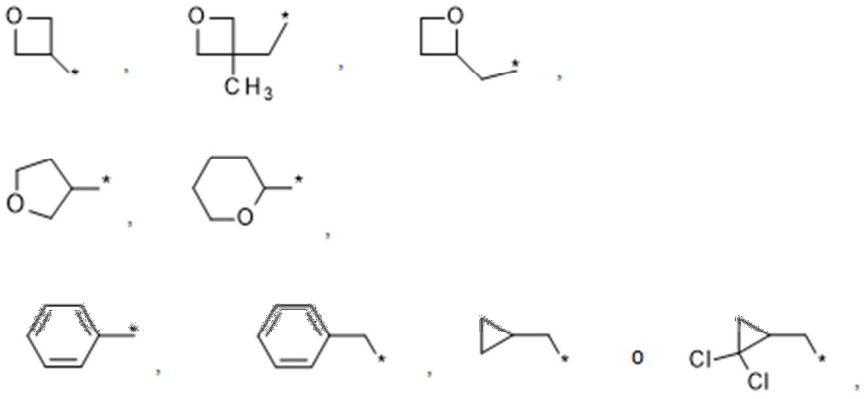
R^3. R^4 R^5 representan hidrógeno.

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_2 o ciclopropilo o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5-miembros;

R^{11} representa, de forma independiente entre sí, halógeno, ciano, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4,hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_3)-etil-, metoxi-etil-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-,
R^8-O-C(O)- o $R^9R^{10}N$-C(O)-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_5,

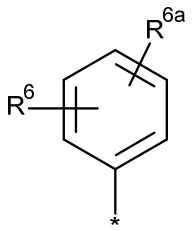


en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

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

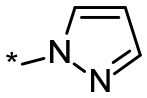
De acuerdo con otra forma particular de la invención, los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) son aquellos en los cuales:

R^1 representa



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

R^2 representa



,,

en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula y dicho grupo está opcionalmente sustituido de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, halógeno, ciano, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

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

R^3. R^4 R^5 representan hidrógeno.

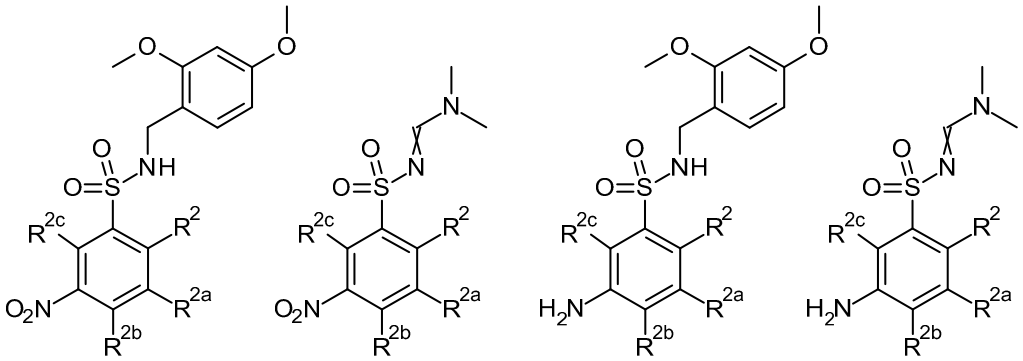
R^{6a} y R^{6b} representan hidrógeno;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, ciano, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

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

Un aspecto de la invención son los compuestos de la fórmula (I), (Ia), (Ib) como se describe en los ejemplos, como se caracterizan por sus nombres en el título y sus estructuras, así como las subcombinaciones de todos los residuos específicamente divulgados en los compuestos de los ejemplos.

Otro aspecto de la presente invención son los intermedios de acuerdo con las fórmulas **3a**, **3b**, **4a** y **4b**

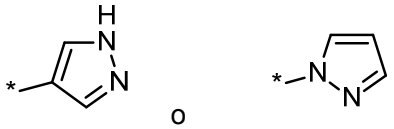


3a **3b** **4a** **4b**

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

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

R^2 representa

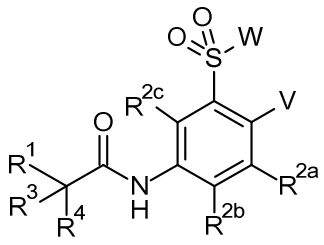


o ,,

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

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

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

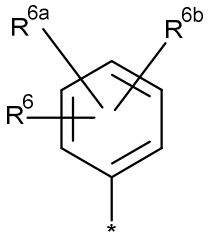


30

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

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

R^1 representa



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

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-.

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

R^3. R^4 R^5 representan hidrógeno.

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

1 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

2 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida

3 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

4 2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

5 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

6 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

7 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida

8 2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

9 2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

10 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

11 5-amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida

12 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

13 5-amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida

14 5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-bencenosulfonamida

15 2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

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

17 2-cloro-N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida

18 N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida

19 5-amino-N-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida

20 2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobenceno-sulfonamida

21 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metileno]-bencenosulfonamida

22 2-(2-clorofenil)-N-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida

23 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida

24 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

25 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenceno-sulfonamida

26 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

27 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

28 2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

29 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

30 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

31 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

32 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida

33 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

35 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-bencenosulfonamida

36 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida

37 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1H-pirazol-1-il]benceno-sulfonamida

38 2-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

39 2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

42 2-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

43 (2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

44 {[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)¬sulfa-moil]¬¬fenil)-1H-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

45 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo

46 2-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

47 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-N'-hidroxi-4-nitrobencenocarboximidamida

48 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benceno-sulfonamida

49 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida

50 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

51 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida

52 2-(2-clorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

53 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}acetamida

54 2-(2-clorofenil)-N-{4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

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

56 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida

57 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida

58 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

59 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

60 2-(2-clorofenil)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida

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

62 2-(2-fluorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil}acetamida

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

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

66 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida

67 2-(bencilsulfanil)-4-nitro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida

68 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol

69 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benceno-sulfonamida

70 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida

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

72 2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

73 5-amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida

74 N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida

76 2-bromo-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida

77 5-amino-2-bromo-N-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida

78 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

79 N-(4-bromo-3-{(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida

80 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida

81 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida

82 4-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida

83 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

84 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida

85 5-amino-2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

86 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

87 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

88 5-amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

89 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

90 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

91 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencenosulfonamida

92 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

93 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

94 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

95 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

97 5-bromo-2-cloro-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

98 2-cloro-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida

99 2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenil-metilideno)amino]piridina-3-sulfonamida

100 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

101 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

102 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

103 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida

104 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida

105 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida

106 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]-bencenosulfonamida

107 2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-bencenosulfonamida

108 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

109 5-amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

110 5-amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

111 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida

112 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-piridina-3-sulfonamida

113 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato de metilo

114 N-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

115 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

116 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida

117 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida

118 2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

119 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

120 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo

121 ácido 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazolo-4-carboxílico

122 (1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

123 [1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

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

125 N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida

126 N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida

127 (±)-N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida

128 2-(2-clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)

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

130 N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina

131 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}bencenosulfonamida

132 2-(2-clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida

133 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

134 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

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

138 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

139 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

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

141 2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

142 2-(2-clorofenil)-N-{4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida

143 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

144 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benceno-sulfonamida

145 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida

146 2-(bencilsulfanil)-N'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida

147 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

148 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

149 2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida

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

151 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol

152 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencenosulfonamida

153 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida

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

155 N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida

156 3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo

157 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida

158 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida

159 2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de cualquiera de los intermedios que se describen en el presente para la preparación de un compuesto de la

fórmula (I) como se define en el presente o un N-óxido, una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
Los intermedios preferidos son los Ejemplos de Intermedios que se divulgan a continuación.

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

Ha de entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de compuestos de la fórmula general (I), (Ia) y (Ib) anterior.

Incluso más particularmente, la presente invención abarca compuestos de la fórmula general (I), (Ia) y (Ib) que se divulgan a continuación en la Sección de Ejemplos del presente texto.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención abarca métodos para preparar compuestos de la presente invención, dichos métodos comprenden las etapas que se describen en la Sección Experimental del presente.

Otra forma de realización de la invención son compuestos de acuerdo con las reivindicaciones que se divulgan en la Sección de Reivindicaciones, en donde las definiciones se limitan de acuerdo con las definiciones preferidas o más preferidas, como se divulga a continuación o residuos específicamente divulgados de los compuestos ejemplificados y las subcombinaciones de los mismos.

Definiciones

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se indica en el presente, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente entre sí en cualquier posición posible. Cuando se presenta una variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente. Por ejemplo, cuando R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8,

R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X y/o Y se presenta más de una vez en cualquier compuesto de la fórmula (I), cada definición de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, X e Y es independiente.

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

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

El término "que comprende" cuando se usa en la descripción incluye "que consiste de".

Si se hace referencia a "como se mencionó anteriormente" o "mencionado anteriormente" dentro de la descripción, se hace referencia a cualquiera de las divulgaciones realizadas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores.

El término “adecuado” en el sentido de la invención significa químicamente posible de hacer mediante los métodos que están dentro del conocimiento de una persona experta en la técnica.

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

El término "halógeno", "átomo halógeno", “halo-” o “Hal-” significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o de cloro.

El término “alquilo-C_1-C_4” preferiblemente significa grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, en especial de 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo-C_1-C_3”), *por ejemplo* un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

El término "haloalquilo-C_1-C_4" significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual el término "alquilo-C_1-C_4" se ha definido anteriormente y en el cual uno o más átomos de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno, idéntico o diferente, *es decir,* un átomo de halógeno es independiente de otro. En especial, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo-C_1-C_4 es, por ejemplo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, o $-CH_2CF_3$.

El término “alcoxi-C_1-C_4” preferentemente significa un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente de la fórmula –O-alquilo, en donde el término “alquilo” está definido anteriormente, *por ejemplo* un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi o sec-butoxi, o un isómero de los mismos.

El término "haloalcoxi-C_1-C_4" significa preferentemente un grupo alcoxi-C_1-C_4 lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de manera idéntica o diferente, por un átomo halógeno. En especial, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi-C_1-C_4 es por ejemplo $–OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, o $-OCH_2CF_3$.

El término “hidroxialquilo-C_1-C_4” significa grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en donde el término “alquilo-C_1-C_4” se define anteriormente, y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo hidroxi, *por ejemplo* un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-

dihidroxipropan-2-il, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 1-hidroxi-2-metil-propilo.

El término "alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4" preferiblemente significa un grupo alquilo lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de manera idéntica o diferente, por un grupo alcoxi-C_1-C_4, como se define anteriormente, *por ejemplo* un grupo metoxialquilo, etoxialquilo, propiloxialquilo, iso-propoxialquilo, butoxialquilo, iso-butoxialquilo, terc-butoxialquilo o sec-butoxialquilo, en donde el término "alquilo-C_1-C_4" se define anteriormente, o un isómero de los mismos.

El término "cicloalquilo-C_3-C_6" que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo-C_3-C_6"). Dicho grupo cicloalquilo-C_3-C_6 es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, *por ejemplo* un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, o un anillo hidrocarbonado bicíclico.

El término "heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros" o "anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros", significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos seleccionados de C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NH, NR^a, en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6; es posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno.

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

En especial, sin limitarse a ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo,

ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o tritianilo, por ejemplo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar benzo fusionado.

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

En general, y a menos que se mencione lo contrario, el radical heteroarílico incluye todas las posibles formas isoméricas de los mismos, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algunos ejemplos no limitativos ilustrativos, el término piridilo incluye piridin-2-il, piridin-3-il y piridin-4-il; o el término tienilo incluye tien-2-il y tien-3-il. Preferentemente, el grupo heteroarilo es un grupo piridilo.

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

El término "C_1-C_4", como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo*, en el contexto de las definiciones de "alquilo-C_1-C_4", "haloalquilo-C_1-C_4", "alcoxi-C_1-C_4" o "haloalcoxi-C_1-C_4" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 4, *es decir*, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Además, ha de comprenderse que dicho término "C_1-C_4" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido dentro del mismo, *por ejemplo* C_1-C_4 , C_2-C_4 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , en especial C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4, en el caso de "haloalquilo-C_1-C_6" o "haloalcoxi-C_1-C_4" incluso más particularmente C_1-C_2.

Además, como se usa en el presente, el término "C_3-C_6", como se usa a lo largo de este texto, *por ejemplo*, en el contexto de la definición de "cicloalquilo-C_3-C_6", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, *es decir* 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C_3-C_6" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo*, C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6, C_5-C_6 ; en especial C_3-C_6.

El grupo $R^9R^{10}N$-C(O)- incluye, por ejemplo, -C(O)NH_2, -C(O)N(H)CH_3, -C(O)$N(CH_3)_2$,

-C(O)N(H)CH_2CH_3, -C(O)N(CH_3)CH_2CH_3 o -C(O)N(CH_2CH_3)$_2$.

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

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto

estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificados.

Un sustituyente del sistema anular significa un sustituyente unido a un sistema anular aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema anular.

Como se usa en el presente, la expresión "uno o más", *por ejemplo* en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que suele encontrarse o que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en estudios de distribución en tejido, sustrato y/o fármaco. Los isótopos de tritio y carbono-14, es decir, ^{14}C, se prefieren en particular por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Asimismo, la sustitución con isótopos como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que tienen como resultado una mejor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente a través de procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tal como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos que figuran a continuación usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

En los casos en los que se utiliza en el presente la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, se ha de considerar que significa también el singular, compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato y similar.

La expresión "compuesto estable" o "estructura estable" significa un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración *(R)* o *(S)*, dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente como consecuencia de una rotación restringida en torno a una unión determinada, por ejemplo, la unión central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o la forma trans. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diasteréomeros), se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Se prefieren aquellos compuestos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de la presente invención también se incluyen dentro del ámbito de

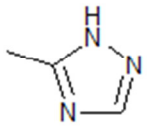
la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Entre los ejemplos de ácidos apropiados se incluyen ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan después de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivatización convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas se fabrican por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchos otros, todos seleccionables de forma rutinaria. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de esta invención también pueden obtenerse mediante síntesis quirales que utilizan materiales de partida ópticamente activos.

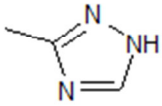
Para limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a la Sección E de las reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

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

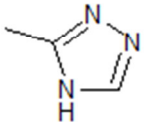
Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contenga un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo puede existir como un tautómero 1H, o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad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



tautómero-1H



tautómero-2H



tautómero-4H

.

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención esta oxidado. La presente invención incluye todos los posibles N-óxidos.

La presente invención se refiere también a formas útiles de los compuestos tal como se divulgan en el presente, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en especial sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en donde los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de

disolventes polares, en especial agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, *por ejemplo* un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

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

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

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de la presente invención que lleva un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, hidrobrómico, hidroiodico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tales como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, pivaleico, -2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico,

algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetil, dietil y sulfato de dibutilo; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de los procedimientos conocidos. Alternativamente, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo de compuestos ácidos de la invención se preparan mediante la reacción de los compuestos de la invención con la base adecuada a través de diversos métodos conocidos.

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

En el presente texto, en especial en la Sección Experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la correspondiente base o ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según se obtiene

mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, en la mayoría de los casos, resulta desconocida.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos a nombres químicos o fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica" o "x HCl", "x CF3COOH", "x Na+", por ejemplo, han de entenderse no como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una forma de sal.

Esto se aplica análogamente a los casos en que se han obtenido intermedios de síntesis o ejemplos de compuestos o sales de los mismos, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, como hidratos, con composición estequiométrica desconocida (si se define).

Las sales incluyen sales insolubles en agua y, en especial, solubles en agua.

Además, la invención abarca los derivados de los compuestos de la fórmula (I) y las sales de los mismos que se convierten en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecursores o profármacos). Dicho sistema biológico es por ejemplo un organismo de mamífero, en especial un sujeto humano. Por ejemplo, el bioprecursor se convierte en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo mediante procesos metabólicos.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención, el término “perfil farmacocinético” significa un parámetro individual o a una combinación de los mismos que incluye permeabilidad, biodisponibilidad, exposición y parámetros farmacodinámicos tales como duración, o magnitud de efecto farmacológico, medido en un experimento adecuado. Los compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden, por ejemplo, usarse en dosis más

bajas para lograr el mismo efecto, pueden lograr una duración más prolongada de la acción, o pueden lograr una combinación de ambos efectos.

Se ha descubierto ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En especial, de manera sorprendente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención son activos en forma eficaz como antagonistaas o moduladores alostéricos negativos de P2X4.
Un modulador alostérico es una sustancia que influye (modula) indirectamente los efectos de un agonista o agonista inverso en una proteína diana, por ejemplo, un receptor. Los moduladores alostéricos se unen a un sitio distinto del sitio de unión del agonista ortostérico. Por lo general inducen un cambio conformacional dentro de la estructura de la proteína. Un modulador negativo (NAM) reduce los efectos del ligando ortostérico, pero se inactiva en ausencia del ligando ortostérico.

Utilidad comercial e indicaciones médicas
Como se mencionó anteriormente, de manera sorprendente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son activos en forma eficaz como antagonistas o moduladores alostéricos negativos de P2X4.

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

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

La invención además se refiere a un método para usar los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero para tratar trastornos y enfermedades en mamíferos y en humanos, que incluyen entre otras:

- enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios, proliferativos y relacionados con el dolor;
- enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea primaria y secundaria, dispareunia, vulvodinia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado con la endometriosis; síntomas asociados con la endometriosis, en donde dichos síntomas son en especial dolor abdominal, dismenorrea, dispareunia, disuria, disquecia o hipersensibilidad pélvica;
- estados patológicos del tracto urinario, que incluyen aquellos asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga; afecciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de la vejiga, aumento de la frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés o hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga urinaria hiperactiva y síntomas relacionados con vejiga urinaria hiperactiva en donde dichos síntomas son en particular aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria o incontinencia de urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en especial cistitis intersticial; hipersensibilidad de vejiga idiopática; enfermedad renal como síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome clásico de Bartter;
- cáncer, dolor relacionado con cáncer y caquexia por cáncer;
- epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- trastornos respiratorios que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, broncoespasmo, tos crónica, tos crónica refractaria, tos crónica ideopática;
- trastornos gastrointestinales, incluido el síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólicos biliares y otros

trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea dominante; reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y similares;

- trastornos del hígado graso, en especial EHNA (esteatohepatitis no alcohólica); enfermedades fibróticas que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; síndrome metabólico que incluye, por ejemplo, resistencia a la insulina, hipertensión, hipertensión refractaria, dislipoproteinemia y obesidad, diabetes mellitus, en especial Diabetes tipo II, infarto del miocardio; aterosclerosis; trastornos lipídicos;
- trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal;
- prurito.
- trastornos cardíacos que incluyen lesión por reperfusión de isquemia, isquemia cardíaca,

La presente invención además se refiere a un método para usar los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades asociadas con el dolor en mamíferos, que incluyen entre otras

- enfermedades o trastornos asociados con el dolor que se seleccionan del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (como el síndrome del intestino irritable), gota, artritis (como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor bucal, quemaduras, migraña o cefalalgia histamínica, lesión nerviosa, lesión nerviosa traumática, lesiones postraumáticas (que incluyen fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia trigeminal, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias afines, VIH y

neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; curación de heridas deteriorada y enfermedades del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

Además, la presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades en mamíferos y en humanos, que se asocian con dolor o síndromes de dolor que son en particular:

- síndromes de dolor (que incluyen hiperalgesia, alodinia, dolor inflamatorio y neuropático agudo y crónico), preferentemente dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor por el síndrome de ardor bucal, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migraña, cefalalgia histamínica, dolor debido a la lesión nerviosa, dolor debido a la neuritis, neuralgias, dolor debido a intoxicación, dolor debido a lesión isquémica, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido a infecciones virales, parasitarias o bacterianas, dolor debido a lesión nerviosa traumática, dolor debido a lesiones postraumáticas (que incluyen fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a neuralgia trigeminal, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor lumbar crónico, dolor en el cuello, dolor en el miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor del neuroma, síndrome de dolor regional complejo, fibromialgia, trastornos miofasciales, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a la morfina, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en dolor abdominal como trastornos funcionales del intestino,

síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino y seleccionados del grupo de artritis (como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante).

Por lo tanto se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de la inflamación. El término "inflamación" también incluye cualquier enfermedad inflamatoria, trastorno o afección per se, cualquier afección que tenga un componente inflamatorio asociado y/o cualquier afección caracterizada por la inflamación como síntoma, incluidos, entre otros, enfermedades agudas, crónicas, ulcerativas, fibróticas, alérgicas y autoinmunes, infección por patógenos, reacciones inmunitarias por hipersensibilidad, entrada a cuerpos extraños, lesiones físicas, necrosis, endometriosis y otras formas de inflamación conocidas por los expertos en la técnica. El término incluye también, a los efectos de esta invención, dolor inflamatorio, dolor en general y/o fiebre. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento, infecciones virales (por ejemplo, influenza, resfrío común, herpes zóster, hepatitis C y VIH), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, procedimientos quirúrgicos o dentales, tumores malignos (por ejemplo, melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón y cáncer de próstata), artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoide, artritis reumatoide de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveítis, curación de heridas, dermatitis, eccema, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerosa activa leve a moderada, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con componente inflamatorio.

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

Basados en la actividad antagonista de P2X4, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles para aliviar el dolor, la fiebre y la inflamación en una

variedad de afecciones, que incluye la fiebre reumática, los síntomas asociados con la influenza u otras infecciones virales, resfrío común, dolor lumbar y de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), odontalgia, esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluida la artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad articular degenerativa (osteoartritis), gota aguda y espondilitis anquilosante, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico como bursitis, quemaduras, lesiones y dolor después de procedimientos quirúrgicos (dolor luego una operación) y dentales, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. El dolor puede ser dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor musculoesquelético, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor de espalda como dolor visceral agudo, neuropatías, trauma agudo, quimioterapia, estados de dolor por mononeuropatía inducida, estados de dolor por polineuropatía (como neuropatía periférica diabética y/o neuropatía inducida por quimioterapia), estados de dolor por neuropatía autónoma, lesión del sistema nervioso periférico (SNP) o lesión del sistema nervioso central (SNC) o estados de dolor relacionados con enfermedades, polirradiculopatías de tipo cervical, lumbar o ciática, síndrome de cauda equina, síndrome del piriforme, paraplejia, cuadriplejia, estados de dolor relacionados con diversas afecciones de polineuritis subyacentes a diversas infecciones, lesiones químicas, exposición a la radiación, enfermedad subyacente o afección de deficiencia (como beriberi, deficiencias de vitaminas, hipotiroidismo, porfiria, cáncer, VIH, enfermedad autoinmune tal como esclerosis múltiple y lesión de la médula espinal, fibromialgia, lesión del nervio, isquemia, neurodegeneracion, accidente cerebrovascular, dolor posterior al accidente cerebrovascular, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, úlcera duodenal, estomacal, dolor muscular, dolor por cólicos y dolor referido. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la artropatía hemofílica y la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a un método para usar los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un

estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar afecciones que pueden tratarse mediante la inhibición de la contracción del músculo liso inducida por prostanoides al prevenir la síntesis de prostanoides contráctiles y, por lo tanto, puede ser relevante para su uso en el tratamiento de dismenorrea, trabajo de parto prematuro y asma.

La presente invención se refiere a un método para los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero, en especial una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, para tratar el cáncer y los trastornos hiperproliferativos. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, entre otros, pos ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan la piel, hiperplasia benigna de próstata (HPB), tumores sólidos, como cáncer de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ocular, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroide y sus metástasis lejanas. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, entre otros, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cáncer de tracto respiratorio incluyen, entre otros, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, como así también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, entre otros, glioma de tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, entre otros, cáncer de próstata y testicular.

Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, entre otros, cáncer de endometrio, cuello de útero, ovario, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen,entre otros, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y de glándula salival.

Los tumores del tracto urinario incluyen, entre otros, cánceres de vejiga, pene, riñón y pelvis renal, uréter, uretra y papilar humano.

El cáncer ocular incluye, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, entre otros, carcinoma hepatocelular (carcinomas de célula hepática con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático) y colangio-carcinoma hepatocelular mixto.

El cáncer de piel incluye, entre otros, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células Merkel, y cáncer de piel de tipo no melanoma.

El cáncer de cabeza y cuello incluye, entre otros, cáncer de laringe, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio y cavidad oral y células escamosas.

Los linfomas incluyen, entre otros, Linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, entre otros, sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, entre otras, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógenica crónica y leucemia de las células pilosas.

Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para tratar una enfermedad ginecológica, preferentemente dismenorrea, dispareunia, vulvodinia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas

asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dolor abdominal agudo y crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar una enfermedad del tracto urinario, en especial vejiga hiperactiva o cistitis, preferentemente cistitis intersticial.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar un trastorno respiratorio, preferentemente tos, en especial tos crónica.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos neurodegenerativos, preferentemente lesión cerebral isquémica, lesión de la médula espinal y esclerosis múltiple.

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

Estos trastornos se han caracterizado bien en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratar" o "tratamiento", como se establece a lo largo del presente, se usa de manera convencional, por ejemplo, en el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la afección, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad ginecológica o una enfermedad asociada con una proliferación no deseada como endometriosis o cáncer.

Preferentemente, las enfermedades tratadas con dicho método son trastornos ginecológicos, más preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en especial dolor abdominal agudo y crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

Otras enfermedades que pueden tratarse con dicho método son osteoartritis, neuropatía diabética, síndrome de ardor bucal, reflujo gastroesofágico, trastornos de migraña, tos crónica, el asma, prurito, enfermedad del intestino irritable, vejiga urinaria hiperactiva, hiperplasia prostática y cistitis intersticial.

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

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en particular para la terapia y prevención, es decir, profilaxis de enfermedades, afecciones o trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios o relacionados con el dolor.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones se pueden utilizar para conseguir el efecto farmacológico deseado por administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para los fines de la presente invención es un mamífero, incluyendo el ser humano, que necesita tratamiento para una afección o enfermedad en particular.

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

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

Se prefiere un portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable que sea no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones que se correspondan con una actividad eficaz del ingrediente activo, de manera que cualquier efecto secundario que se pueda atribuir al portador no perjudique los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Los portadores y auxiliares son todo tipo de aditivos que ayudan a que composición resulte adecuada para la administración.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia pretendida sobre la afección particular que se va a tratar.

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

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden comprender una cápsula que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen auxiliares, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otro modo de realización, los compuestos de la presente invención pueden conformarse en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales

como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes previstos para facilitar la descomposición y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma de tragacanto, acacia, lubricantes previstos para mejorar el flujo del granulado del comprimido y prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de los colorantes del comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, colorantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes como menta, aceite esencial de gaulteria o sabor a cereza, previstos para potenciar las características estéticas de los comprimidos y hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Pueden estar presentes diversos otros materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con Shellac, azúcar o ambos.

Para la preparación de una suspensión acuosa son adecuados polvos y gránulos dispersables. Proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados se ejemplifican por aquellos que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos

grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleaginosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elíxires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse parenteralmente, es decir, subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitonealmente, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente fisiológicamente aceptable con un portador farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros coadyuvantes farmacéuticos.

Ilustrativo de los aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son aquellos de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina y los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietilen-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención normalmente contienen entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 25 % en peso de ingrediente activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación oscila preferentemente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan, por ejemplo, monooleato de sorbitan y los aductos de alto peso molecular de

óxido de etileno con a una base hidrofóba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Tales suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca- etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

Una composición de la invención se puede administrar también en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Dichas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas corrientes pero líquido a la temperatura rectal y que por tanto se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que se conocen en la técnica.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos se conocen bien en la técnica. Las técnicas directas de administración, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. En la patente de EE.UU. N.º 5.011.472, publicada el 30 de abril de 1991 se describe uno de dichos sistemas de administración implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del organismo.

Las composiciones de la invención pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden emplear procedimientos convencionales para la preparación de dichas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas.
Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora al presente a modo de referencia: Powell, M.F. *et al.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; and Nema, S. *et al.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos habitualmente usados que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores de aerosol (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ y $CClF_3$)

agentes de desplazamiento aéreo - los ejemplos incluyen pero no se limitan a nitrógeno y argón;

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a polímeros en bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes tamponantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato sódico);

agentes de transporte (los ejemplos incluyen pero no se limitan a jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a edetato disódico y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Naranja Nº 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a gelatina y ftalato acetato de celulosa),

saborizantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilla);

humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes de levigación (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases de pomada (los ejemplos incluyen pero no se limitan a lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas),

plastificantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ftalato de dietilo y glicerol);

disolventes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen pero no se limitan a alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen pero no se limitan a manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen pero no se limitan a agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín,metilcelulosa, tragacanto y veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada y almidón pregelificado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y Shellac);

excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a fosfato de calcio dibásico);

desintegradores para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

opacificantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dióxido de titanio);

agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de carnaúba y cera blanca);

agentes aglutinantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para aumentar la viscosidad (los ejemplos incluyen pero no se limitan a ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen pero no se limitan a oxicetanol de heptadecaetileno, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se pueden ilustrar del siguiente modo:

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

Polvo liofilizado para administración i.v.: Se puede elaborar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextran 40. Se reconstituye la formulación con solución salina inyectable estéril o dextrosa al 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye más aún con solución salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y se administra o bien por bolo IV o bien por infusión IV durante 15 - 60 minutos.

Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:
50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención
5 mg/ml carboximetilcelulosa de sodio
4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro de sodio
9 mg/ml alcohol de bencilo

Cápsulas de cubierta dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas unitarias al rellenar capsulas de gelatina dura de dos piezas, cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

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

Comprimidos: Se prepara un gran número de comprimidos a través de procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria es 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar revestimientos acuosos y no acuosos apropiados para favorecer el gusto al paladar y mejorar la elegancia y estabilidad o para retardar la absorción.

Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas farmacéuticas orales sólidas fabricadas a través de procedimientos convencionales y nuevos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un líquido que contiene un ingrediente, como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Se solidifican estos líquidos en comprimidos sólidos o gotas por liofilizado y técnicas de extracción en estado sólido. Se pueden comprimir los compuestos de fármaco con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas previstas para liberación inmediata sin necesidad de agua.

Dosis y administración

Se basa en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades, que están influenciadas por P2X4, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, al comparar estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones. La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención se puede determinar fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que se administrará en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado y la naturaleza y extensión de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo que se administrará por lo general oscilará entre aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Por otra parte, los “días de descanso” en los que no se dosifica al paciente con un fármaco durante un período de tiempo determinado, pueden ser beneficiosos para el equilibrio global entre el efecto farmacológico y la tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. Una dosificación unitaria oral preferida para la administración de los compuestos de la presente invención incluye, entre otras, 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal de una a tres veces por día hasta una vez por semana. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El

régimen de dosificación vaginal diario promedio preferentemente será de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio preferentemente será de 0,1 a 200 mg, administrados entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de inhalación diaria promedio preferentemente será de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden evaluarse por los expertos en la técnica, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Terapias de combinación

En la presente invención el término "combinación" se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.

En la presente invención una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y se define como una combinación en donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo se juntan en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en donde están presentes el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo en una mezcla de administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en donde el primer ingrediente activo y el ingrediente activo están presentes en una unidad sin ser una mezcla.

En la presente invención una combinación no fija o un "conjunto de partes" se usa de una manera conocida por los expertos en la técnica y se define como una combinación donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación donde el primer ingrediente activo y el segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, secuencial, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también se refiere a dichas combinaciones.

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

Otros agentes anti-hiper-proliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, entre otros, aquellos compuestos que se sabe que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas según Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición), editor Molinoff *et al.*, publ. por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora al presente a modo de referencia, en especial agentes anticancerígenos (quimioterapéuticos) como se definió anteriormente.

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

En especial, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación con anticonceptivos hormonales. Los

anticonceptivos hormonales se pueden administrar por vía oral, subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo, como anticonceptivos orales combinados (AOC) o píldoras de sólo progestina (PSP) o dispositivos que contienen hormonas como implantes, parches o anillos intravaginales.

Los AOC incluyen, entre otros, píldoras anticonceptivas o un método anticonceptivo que incluye una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica, etinilestradiol, se encuentra en la mayoría de los AOC. Algunos AOC contienen estradiol o valerato de estradiol.

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

Las píldoras anticonceptivas incluyen, por ejemplo, entre otras, Yasmin, Yaz, que contienen etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova, que contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon, que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette, que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa, que contienen etinilestradiol y clormadinonacetato; Qlaira, que contiene valerato de estradiol y dienogest como ingredientes activos; y Zoely, que contiene estradiol y normegestrol.

Las PSP son píldoras anticonceptivas que solo contienen progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Coloquialmente se conocen como "minipíldoras".

Las PSP incluyen, entre otros, Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas de progestina sola son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo, Mirena, que contiene levonorgestrel, o inyectables, por ejemplo, Depo-Provera, que contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo, Implanon, que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para combinar con los compuestos de la presente invención son

anillos vaginales tales como Nuvaring, que contiene etinilestradiol y etonogestrel, o sistemas transdérmicos, tales como parches anticonceptivos, por ejemplo, Ortho-Evra, que contiene etinilestradiol y norelgestromina, o Apleek (Lisvy), que contiene etinilestradiol y gestodeno.

Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de la fórmula general (I) en combinación con un AOC o una PSP u otras formas de progestina sola, así como anillos vaginales o parches anticonceptivos mencionados anteriormente.

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

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

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

Para el tratamiento y/o la profilaxis de la vejiga hiperactiva y síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como comedicación además de la

terapia conductual, tal como dieta, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga con anticolinérgicos tales como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas ß-3 tales como mirabegrón; neurotoxinas tales como onabutolinumtoxina A; o antidepresivos tales como imipramina, duloxetina.

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

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

dismenorrea, que incluye primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado a endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en especial dolor abdominal agudo y crónico, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de la dismenorrea, incluidas primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con endometriosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un tratamiento inhibidor de la ovulación, en particular, los AOC mencionados anteriormente o parches anticonceptivos tales como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestogenes tales como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular, agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo, leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos tales como danazol.

Para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que están asociadas con el dolor, o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención pueden

administrarse en combinación o como comedicación con cualquier sustancia que pueda aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades o trastornos asociados con el dolor tales como hiperalgesia, alodinia, trastornos intestinales funcionales (tales como síndrome del intestino irritable) y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante), síndrome de ardor bucal, quemaduras, migraña o cefalea en racimos, lesión de nervios, lesión traumática de nervios, lesiones postraumáticas (incluidas fracturas y lesiones deportivas), neuritis, neuralgia, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, viral, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibra pequeña, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes y compuestos farmacológicos destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones generales de dolor.

Además de los medicamentos bien conocidos ya aprobados y comercializados, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de la familia de receptores purinérgicos P2X (por ejemplo, P2X3 y P2X7), con inhibidores de IRAK4, con inhibidores de PTGES y con antagonistas del receptor prostanoide EP4.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes farmacológicos para la endometriosis destinados a tratar enfermedades inflamatorias, dolor inflamatorio o afecciones generales de dolor, y/o interferir con la proliferación endometrial y síntomas asociados con endometriosis, concretamente, con inhibidores de aldo-ceto-reductasa1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos bloqueadores funcionales del receptor de prolactina.

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

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansine, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoína, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, aminolevulinato de hexilo, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol-ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspase, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotida, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidium, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetrón, doxifluridina, doxorrubicina, doxorrubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de elliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirrubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoxymesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustine, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonias de granulocitos, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, indisetrón, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecán, Itraconazol, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatina,

lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxaleno, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatin, mitobronitol, mitoguazone, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, hidrocloruro de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatin, nelarabina, ácido neridrónico, nivolumabpentetreotide, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreotida, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetrón, oprelvekin, orgoteína, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica p53, paclitaxel, palifermin, semilla de paladio-103, palonosetrón, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutane, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarrubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato de sodio, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero de sodio, pralatrexate, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolida, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtide, roniciclib, samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib, estanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotida, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoína, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida,trombopoyetina, triptófano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib,

vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zimartilato de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

Además, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con ingredientes activos muy conocidos para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer y el dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, entre otras a, opioides de etapa II tales como fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, Tramadol), opioides de etapa III tales como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otros medicamentos usados para el tratamiento del dolor por cáncer, tales como esteroides como dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos tales como etidronato, clodronato, alendronato, risedronato y zoledronato; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y doxepina; antiarrítmicos de clase I tales como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivos tales como carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular se conocen bien por los expertos en la técnica.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente sirven para ilustrar la presente invención y la presente invención no se limita a los ejemplos dados.

Como apreciarán los expertos en la técnica, la invención no se limita a las formas de realización particulares descritas en el presente, sino que abarca todas las modificaciones de dichas formas de realización que están dentro del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

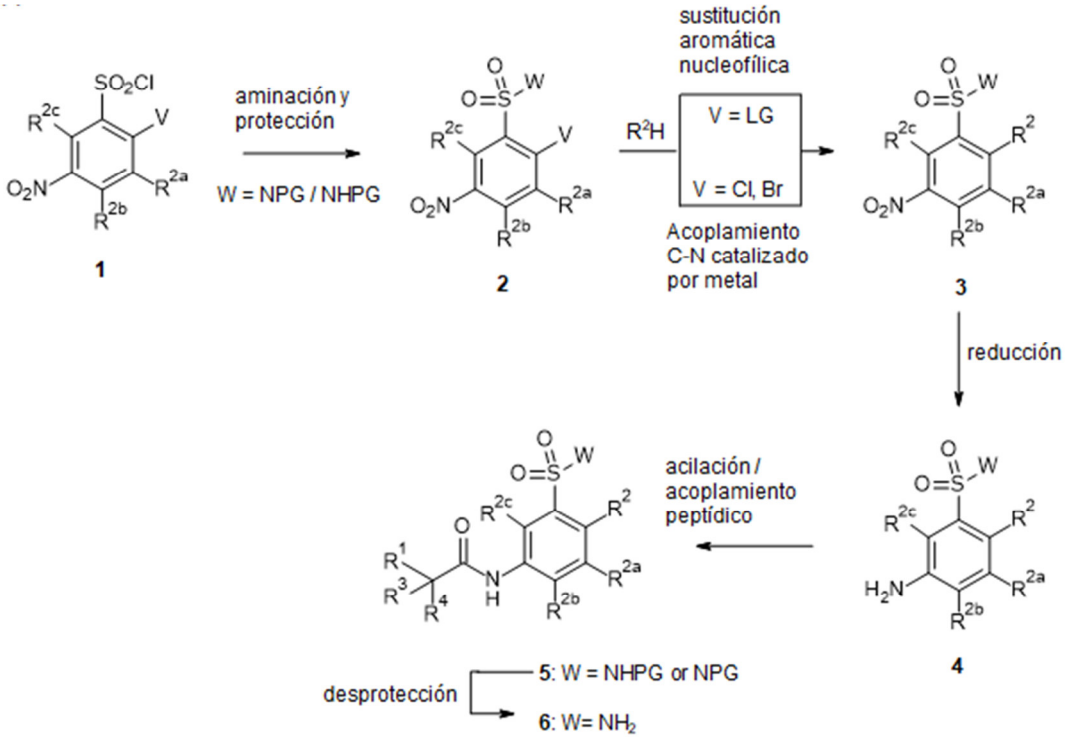
Los siguientes ejemplos ilustran la invención con mayor detalle, sin limitarla. Otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe explícitamente, pueden prepararse de una manera análoga.

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

El término "de acuerdo con" dentro de la sección experimental se usa en el sentido de que el procedimiento al que se hace referencia debe usarse "de manera análoga a".

SÍNTESIS DE COMPUESTOS

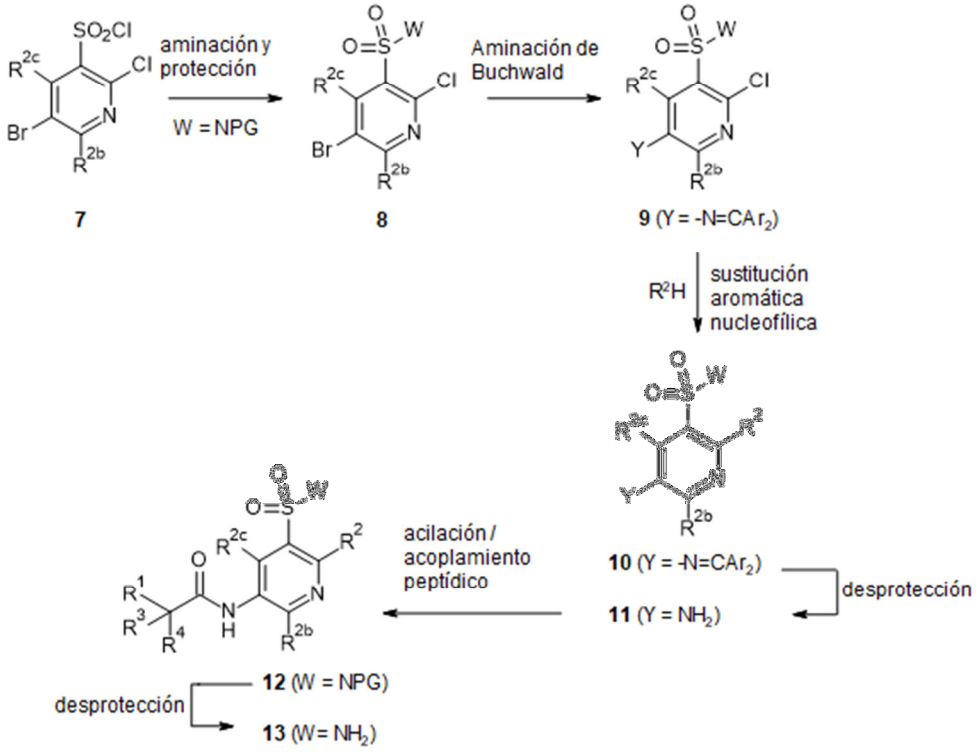
Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de la fórmula general (I), (Ia) y (Ib) de la invención y no pretenden ser restrictivos. Resulta para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifica en los esquemas 1 a 5 se puede modificar de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas 1 a 5 no pretende ser restrictivo. Además, la interconversión de sustituyentes, por ejemplo de residuos R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{11a}, o R^{12} puede lograrse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3º edición, Wiley 1999).
Todos los reactivos usados para la preparación de los compuestos de la invención se encuentran disponibles en el comercio, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse como se describe.



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

Los compuestos de la fórmula general **6** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 1. El experto en la técnica podrá convertir cloruros de sulfonilo **1** en las sulfonilamidas protegidas **2** y podrá seleccionar un grupo protector PG que sea adecuado para las siguientes etapas. Los ejemplos de grupos protectores adecuados PG son 2,4-dimetoxibencilo o (dimetilamino)metileno. En el caso que V corresponda a un grupo saliente LG (por ejemplo, fluoruro, cloruro, tosilo), los compuestos **2** pueden convertirse en una reacción de sustitución

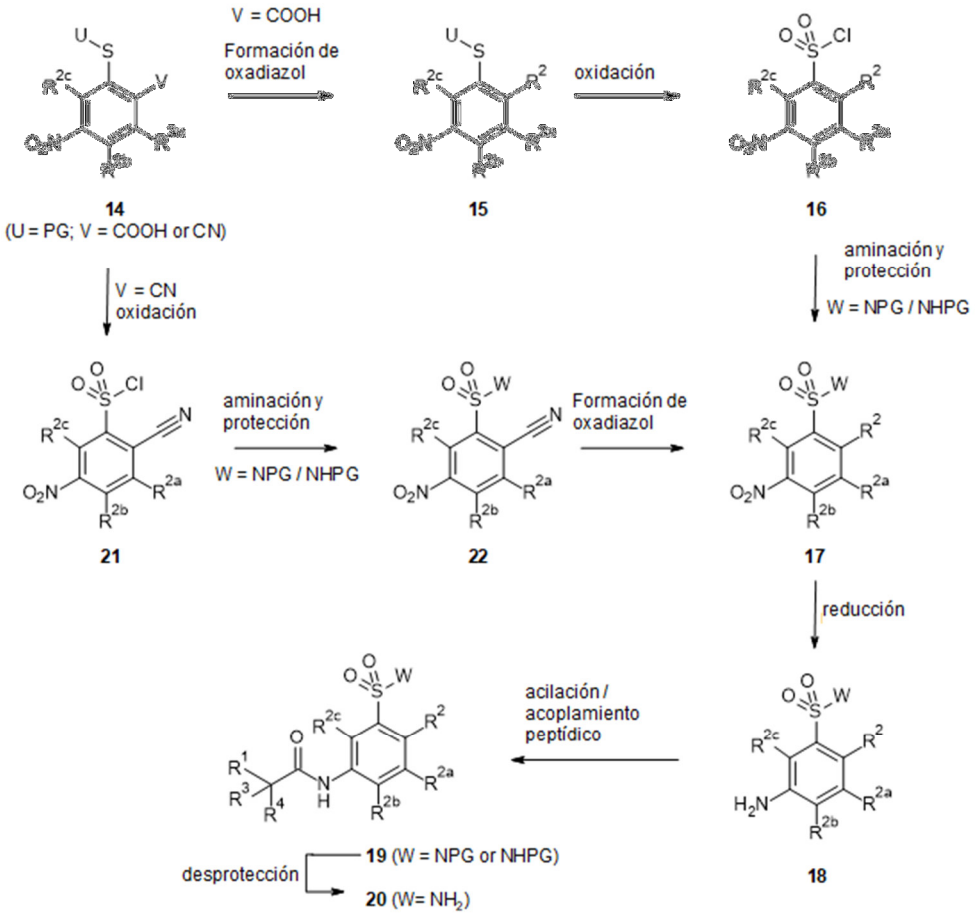
aromática nucleofílica en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, ...) con un sistema heteroaromático R^2H que contiene un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo, pirazol, imidazol, triazol, ...) a los compuestos **3** mientras se forma un nuevo enlace C-N. En el caso que V corresponda a cloruro o bromuro, los compuestos **3** pueden formarse en una reacción de acoplamiento de C-N catalizada por metal con un sistema heteroaromático que contiene nitrógeno (por ejemplo, 1,2,3-triazoles) y en presencia de un sistema catalítico adecuado (por ejemplo, tris(dibencilidenacetona)dipaladio / di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina / fosfato de potasio / tolueno). En la siguiente etapa, los compuestos nitro **3** se pueden convertir en las correspondientes anilinas **4** por reducción bajo condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol, metanol, dioxano o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn. Las anilinas **4** se pueden convertir en las correspondientes amidas **5** por ejemplo mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. En la última etapa, las amidas **5** se desprotegen a las sulfonamidas deseadas **6**. Las condiciones de desprotección dependen del grupo protector usado (por ejemplo TFA/diclorometano en el caso de 2,4-dimetoxibencilo o amoniaco acuoso/metanol en el caso de (dimetilamino)metileno).



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

Los compuestos de la fórmula general **13** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 2. El experto en la técnica podrá convertir cloruros de sulfonilo **7** en las sulfonilamidas protegidas **8** y podrá seleccionar un grupo protector PG que sea adecuado para las siguientes etapas. Un ejemplo de un grupo protector adecuado PG es (dimetilamino)metileno (reacción de cloruros de sulfonilo **7** con amoniaco, luego reacción con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina en DMF). Mediante el uso de estrategias de protección y desprotección, la aminación de Buchwald de **8** en presencia de catalizadores adecuados (véase por ejemplo WO2011120026A1) conduce a los intermedios **9**. La reacción de sustitución nucleofílica aromática en un disolvente adecuado (por ejemplo acetonitrilo) y en

presencia de una base adecuada (por ejemplo carbonato de potasio, …) con un sistema heteroaromático R^2H que contiene un nitrógeno nucleofílico (por ejemplo pirazol, imidazol, triazol, …) conduce a las piridinas **10**. La desprotección de **10** (bajo condiciones ácidas en el caso Y = -N=CAr_2) es seguida por la conversión de las anilinas resultantes **11** a las amidas **12** por ejemplo mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción de los ácidos carboxílicos correspondientes en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. En la última etapa, la amida **12** se desprotege a las sulfonamidas deseadas **13**. Las condiciones de desprotección dependen del grupo protector usado (por ejemplo amoniaco acuoso/metanol en el caso de (dimetilamino)metileno).

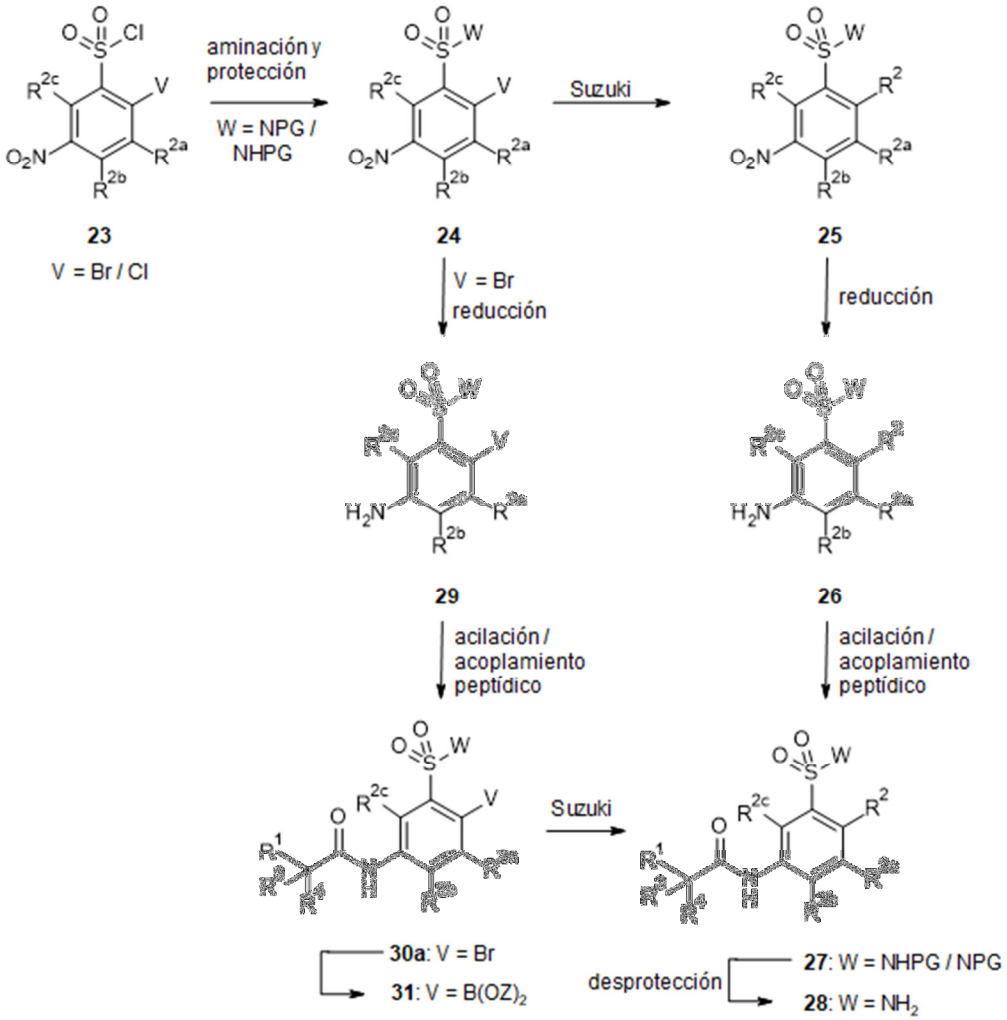


Esquema 3: *Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula* ***20****; R^1, R^{2a}, $R^{2b,}$ R^{2c}, R^3 y R^4 son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a una amina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

Los compuestos de la fórmula general **20** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 3. A partir de los bencenotioles protegidos **14** (PG: por ejemplo, bencilo, benzoilo) con V = COOH, se pueden preparar sustituyentes de 1,3,4-oxadiazol-2-il y 1,2,4-oxadiazol-5-il a partir del grupo carboxilo mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica (véase por ejemplo el documento WO 2011/028741). La conversión de los bencenotioles protegidos **15** a los cloruros de bencenosulfonilo **16** se puede lograr mediante oxidación en un disolvente prótico, por ejemplo con *N*-clorosuccinimida en ácido acético o con cloro gaseoso en tetraclorometano/agua. Las correspondientes sulfonamidas **17** pueden obtenerse a partir de intermedios **16** por reacción de amoniaco o cualquier amina en disolventes apróticos tales como diclorometano y acetonitrilo. La reducción posterior en condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn produce los derivados de anilina con la fórmula general **18**. La acilación posterior a las amidas correspondientes se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. Cuando W equivale a una función amino protegida, la desprotección posterior con por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA), da como resultado los compuestos de la fórmula general **20**.

Como alternativa, a partir de los intermedios **14** con V = CN, la oxidación a cloruros de bencenosulfonilo **21** se puede llevar a cabo en presencia de nitrilo en un disolvente prótico, por ejemplo con *N*-clorosuccinimida en ácido acético o con cloro gaseoso en tetraclorometano/agua. Las correspondientes sulfonamidas **22** pueden obtenerse a partir de intermedios **21** por reacción de amoniaco o cualquier amina en disolventes apróticos tales como diclorometano y acetonitrilo.

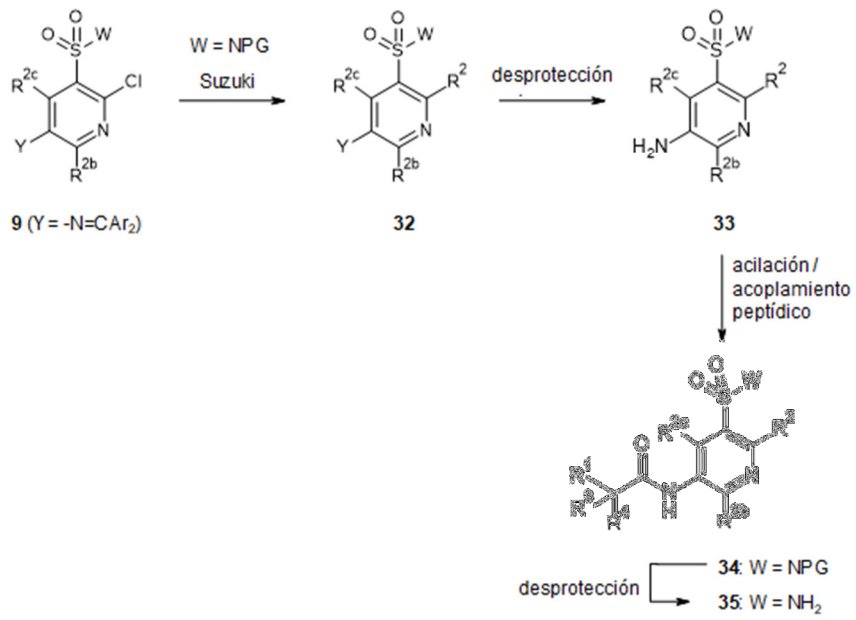
En una etapa posterior, el grupo nitrilo de los intermedios **22** se puede transformar en las sulfonamidas con sustituyentes de 1,2,4-oxadiazol-2-il **17** mediante métodos conocidos por el experto en la técnica (véase por ejemplo el documento WO 2011/028741).



Esquema 4: *Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula* ***28****; R^1, R^2, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3 y R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, $B(OZ)_2$ corresponde a $B(OH)_2$ o $B(O_2C_6H_{12})$ o una mezcla de ambos, y W corresponde a una amina con hidrógeno y/o a un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo).*

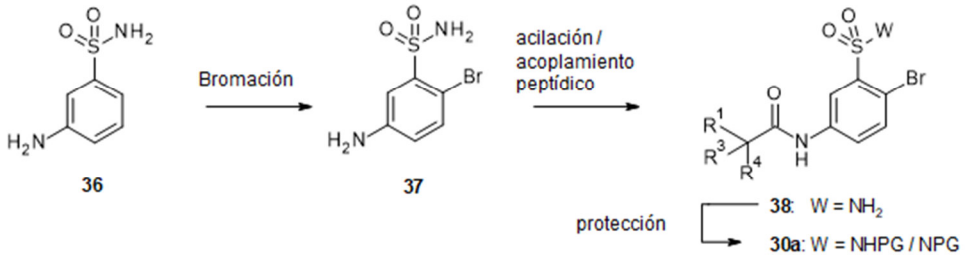
Los compuestos de la fórmula general **28** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 4. A partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo **23** (en donde V es bromuro o cloruro) los derivados de arilo y heteroarilo conectados por C se pueden preparar, por ejemplo, a través de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica. La transformación de las sulfonamidas protegidas **24** en compuestos de arilo/heteroarilo con la fórmula general **25** se puede lograr mediante reacción con el correspondiente ácido borónico (o un éster o una mezcla de ambos) bajo catálisis con paladio en disolventes próticos (por ejemplo isopropanol) o apróticos. Las correspondientes aminas **26** se pueden obtener a partir de los intermedios **25** mediante reducción en condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pd, Pt, Fe o Sn. La acilación posterior a las amidas correspondientes **27** se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. Cuando W equivale a un grupo protector, la desprotección posterior con por ejemplo ácido trifluoroacético (TFA), da como resultado los compuestos de la fórmula general **28**.

Como alternativa, a partir de los intermedios **24** con V = Br, la reducción en condiciones de hidrogenación, en disolventes polares tales como etanol o tetrahidrofurano en presencia de por ejemplo catalizadores basados en Pt, Fe o Sn produce aminas **29**. Las correspondientes amidas **30a** se pueden obtener mediante reacción con cloruros de acilo o mediante formación de un enlace peptídico estándar usando todos los procedimientos conocidos. La posterior arilación/heteroarilación usando por ejemplo los acoplamientos cruzados catalizados con paladio dan acceso a los intermedios **27**. Alternativamente, los bromuros **30a** se pueden convertir en los correspondientes intermedios **31** de ácido borónico/éster ($B(OZ)_2$ = $B(OH)_2$ o $B(O_2C_6H_{12})$) y además reaccionar, por ejemplo, usando catálisis de paladio que conocen los expertos en la técnica para obtener intermedios **27** que después de la desprotección producen productos finales con la fórmula general **28**.



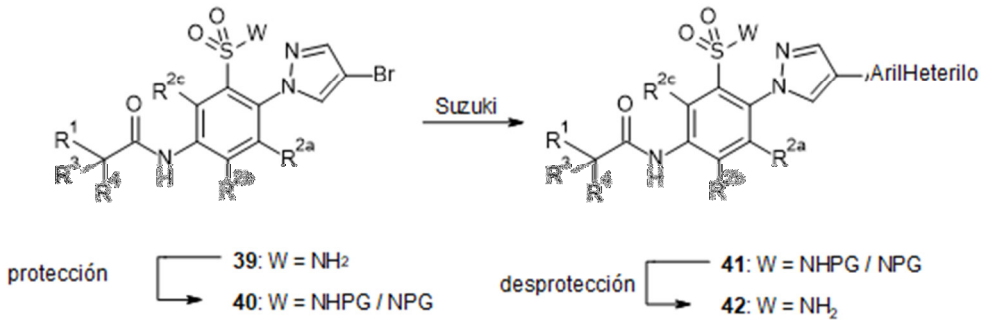
Esquema 5: *El procedimiento general para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (Ib) correspondientes a la fórmula* ***35****; R^1, R^2, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4 son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a una amina con hidrógeno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

Los compuestos de la fórmula general **35** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 5. A partir del intermedio **9** se pueden preparar los derivados de arilo y heteroarilo acoplados por C **32** por ejemplo a través de acoplamientos cruzados de paladio, por ejemplo las reacciones de Suzuki, conocidas por los expertos en la técnica (véase por ejemplo el documento US 20110281865). Por ejemplo, la desprotección bajo una condición ácida produce aminas **33**. La acilación posterior a las amidas correspondientes se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. Cuando W equivale a una función amino protegida, la posterior desprotección (por ejemplo con amoniaco acuoso en el caso de (dimetilamino)metileno como grupo protector), da como resultado los compuestos de la fórmula general **35**.



Esquema 6: *El procedimiento general para la preparación de los compuestos de la fórmula* ***30a****; R^1, R^3 y R^4 son como se define en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son hidrógeno, W corresponde a una amina con hidrógeno y/o a un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencilo).*

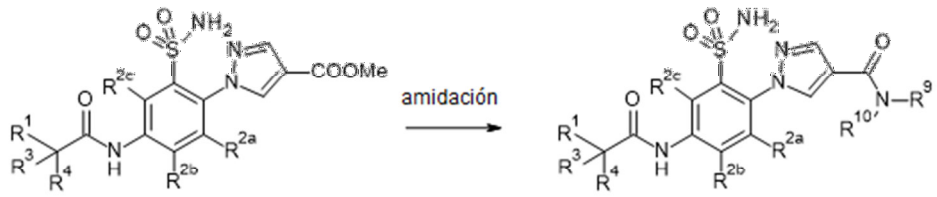
Los compuestos de la fórmula general **30a** se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 6. A partir de la correspondiente anilina **36**, la bromación (por ejemplo con NBS en DMF) conduce a la bromoanilina **37**. La acilación posterior a las amidas correspondientes **38** se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con cloruros de acilo o mediante la formación de enlaces peptídicos estándar utilizando todos los procedimientos conocidos, tal como la reacción del ácido carboxílico correspondiente en presencia de un reactivo de acoplamiento, por ejemplo HATU. La protección posterior del resto de sulfonamida (por ejemplo, con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina en DMF) conduce a amidas protegidas **30a** que luego se pueden transformar adicionalmente, por ejemplo mediante el uso de la química de Suzuki como se describe en el Esquema 4.



Esquema 7: *El procedimiento general para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (Ib) correspondientes a la fórmula* ***42****; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3*

y R^4 son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención, W corresponde a una amina con hidrógeno y/o a un grupo protector PG (por ejemplo, (dimetilamino)metileno, 2,4-dimetoxibencil).

Los compuestos de la fórmula general **42** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 7. Después de la protección del resto de sulfonamida de bromopirazoles **39** (por ejemplo, con un grupo (dimetilamino)metileno), estos pueden transformarse en los compuestos **41**, por ejemplo, a través de las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica. Cuando W equivale a un grupo protector posterior a la desprotección, por ejemplo, con amoniaco acuoso en alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol) da como resultado los compuestos de la fórmula general **42**.



43 **44**

Esquema 8: *Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) y (Ia) correspondientes a la fórmula **44**; R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^4, R^9 y R^{10} son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones de esta invención.*

Los compuestos de la fórmula general **44** se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 8. Los ésteres carboxílicos **43** pueden transformarse en las amidas correspondientes **44** ya sea por transamidación directa (por ejemplo con un ácido de Lewis como bis(trimetilaluminio)–1,4-diazabiciclo[2.2.2]-octano (DABAL-Me_3) en THF) o mediante procedimientos posteriores de hidrólisis y amidación conocidos por el experto en la técnica.

Además, los compuestos de ejemplo se pueden derivar adicionalmente mediante química de funcionalización de etapa tardía (e.g. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1255-1262, *Chem. Soc. Rev*. **2016**, *45(3)*, 546-476, *Chem. Rev*. **2016**, *116(2)*,

422-518; *Chem Rev.* **2014**, *114(4)*, 2432-2506), tal como conocen un el experto en la técnica. Estas pueden ser, por ejemplo, reacciones de fluoración, difluorometilación, trifluorometilación, cianación, metoxilación, oxidación o alquilación (para ejemplos de oxidación véase *Org. Lett*. **2015**, *17*, 6066-6069, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 171-184, *Science* **2007**, *318(5851)*, 783-7, *Org. Lett*., **2005**, *7(1)*, 79-82, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *793*, 217-231).

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida per se, por ejemplo destilando por eliminación el disolvente a vacío y recristalizando del residuo obtenido de un disolvente adecuado o sometiéndolo a uno de los métodos de purificación habituales, tales como cromatografía en un material soporte adecuado. Además, la HPLC preparativa de fase inversa de los compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida, puede dar como resultado la formación de una sal, tal como en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, un trifluoroacetato o sal de formato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Las sales de este tipo pueden transformarse en su base libre o en forma de ácido libre, respectivamente, por diversos métodos conocidos por el experto en la técnica, o pueden usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Además, el proceso de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención puede no eliminar por completo las trazas de cosolventes, en especial ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para proporcionar solvatos o complejos de inclusión. El experto en la técnica reconocerá qué solvatos o complejos de inclusión son aceptables para usarse en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (por ejemplo, sal, base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención, de forma aislada como se describe en el presente, no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I), (Ia) y (Ib) de acuerdo con la invención pueden obtenerse por disolución del compuesto libre en un disolvente adecuado (por ejemplo una cetona tal como acetona, metiletilcetona o

metilisobutilcetona, un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o base deseado, o al cual se le luego se le añade el ácido o base deseado. El ácido o la base se puede emplear en una preparación de la sal, dependiendo de si se trata de una base o ácido mono- o polibásico y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o uno diferente de otro. Las sales se obtienen por filtración, reprecipitación, precipitación con un no disolvente para la sal o por evaporación del disolvente. Las sales obtenidas pueden convertirse en los compuestos libres, que a su vez, pueden convertirse en sales. De esta manera, las sales farmacéuticamente no aceptables, que se pueden obtener, por ejemplo, como productos de proceso en la elaboración a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica. En especial se prefieren los clorhidratos y el proceso usado en la sección de ejemplos.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y sales de acuerdo con la invención se pueden obtener por ejemplo por síntesis asimétrica, utilizando compuestos de partida quirales en la síntesis y dividiendo las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden dividir en enantiómeros puros y diastereómeros puros mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Preferentemente, las mezclas diastereoméricas se separan por cristalización, en especial cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo al formar diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Como agentes auxiliares quirales, por ejemplo, se pueden usar ácidos quirales para separar bases enantioméricas tales como, por ejemplo, el ácido mandélico y las bases quirales se pueden usar para separar ácidos enantioméricos mediante la formación de sales diastereoméricas. Además, los derivados diastereoméricos tales como los ésteres diastereoméricos se pueden formar a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, respectivamente, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente,

como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar mezclas enantioméricas. Alternativamente, las mezclas enantioméricas se pueden dividir usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro método adecuado para el aislamiento de enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos

de la fórmula general (I) (Ia) o (Ib) o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero de acuerdo los ejemplos, así como los intermedios utilizados para su preparación.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I), (Ia) y (Ib) se pueden convertir en sus sales u, opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I), (Ia) y (Ib) se pueden convertir en compuestos libres. Los procesos correspondientes son habituales para el experto en la técnica.

PARTE EXPERIMENTAL

Abreviaturas

La siguiente tabla enumera las abreviaturas usadas en este párrafo y en los ejemplos de intermedios y en la sección de ejemplos en la medida en que no se explican dentro del cuerpo del texto.

Abreviatura	**Significado**
AcOH	acético ácido (ácido etanoico)
aq.	acuoso
boc	t-butoxicarbonilo
br	amplio
CI	ionización química
d	doblete
DAD	detector de matriz de diodos
DBU	1,8-Diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno

DCM	diclorometano
dd	doblete-doblete
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	Detector de Dispersión de Luz Evaporativa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq.	equivalente
ESI	ionización por electrospray (ES)
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
m	multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
MTBE	terc-butiléter de metilo
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se proporcionan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron ajustando la señal de DMSO a 2,50 ppm a menos que se indique lo contrario.
PDA	Matriz de fotodiodos
PoraPak™;	Una columna de HPLC que puede obtenerse de Waters
q	cuarteto
r.t. o rt	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención (medido con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
SM	material de partida

SQD	Detector de cuadrupolo simple
t	triplete
td	doblete de un triplete
dt	triplete de un doblete
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de alta resolución

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales *per se* para el experto en la técnica.

Los diversos aspectos de la invención descritos en esta solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos que de ninguna manera pretenden limitar la invención.

Descripciones experimentales específicas

Las formas de pico de RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se describen tal como aparecen en los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden mayor. Las reacciones que emplean radiación de microondas se pueden ejecutar con un horno microondas Biotage Initator® opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción indicados que emplean calentamiento por microondas se entienden como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos y productos intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida por el experto en la técnica y pueden existir varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, no es necesario purificar. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden agitar usando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse mediante cromatografía, en especial cromatografía en columna instantánea, usando por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasados, *por ejempl*o de Separtis tal como gel de sílice Isolute® Flash o gel de sílice Isolute® Flash NH_2 en combinación con un autopurificador Isolera® (Biotage) y eluyentes tales como

gradientes de por ejemplo hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electropulverización en línea en combinación con una columna de fase reversa preenvasada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoniaco acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación descritos anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede ser transformada en su base libre o en forma de ácido libre, respectivamente, por diversos procedimientos conocidos por el experto en la técnica, o puede usarse como sales en ensayos biológicos posteriores. Debe entenderse que la forma específica (*por ejemplo*, sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente, no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Los rendimientos porcentuales indicados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la cantidad molar más baja. La mayoría de las condiciones de reacción no se optimizaron para el rendimiento. Los líquidos y soluciones sensibles al aire ya la humedad se transfirieron a través de jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de septos de goma. Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin purificación adicional. El término "concentrado a vacío" se refiere al uso de un evaporador giratorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se reportan sin corregir en grados Celsius (°C).

Con el fin de que esta invención pueda entenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son sólo con fines ilustrativos y de ninguna manera deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención. Todas

las publicaciones mencionadas en el presente se incorporan en su totalidad a modo de referencia.

Condiciones analíticas de LC-MS y UPLC-MS

Los datos de LC-MS y UPLC-MS brindados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique lo contrario) a las siguientes condiciones:

Método A

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método B

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método C

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 1-99% B, 4,5-5,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método D

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 5-95% B, 4,5-5,0 min 95% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método E

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 5-95% B, 4,5-5,0 min 95% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método F (HPLC quiral)

Instrumento: Agilent HPLC 1260; columna: Chiralpak IB 3µ 100x4,6 mm; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen de dietilamina (99%), eluyente B: etanol; isocrático: 70% A + 30% B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 25 -C; inyección: 5 µl; DAD @ 254 nm.

Método G

Instrumento: Agilent UHPLC 1290 SingleQuad; columna: Phenomenex Kinetex C18 1,7 50x2,1mm; eluyente A: Agua + 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético (99%), eluyente B: acetonitrilo;
gradiente: 0-4,5 min 5-95% B, 4,5-5,0 min 95% de B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 ºC;
DAD @ 254 nm.

Método H

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: Luna Hilic 5µm 100x4.6mm;
eluyente A: CO2, Eluyente B: metanol + 0,5% en volumen de amoniaco (32%); isocrático: 20%B;
flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5°C; BPR: 100bar; MWD @ 254nm .

Método I

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: metanol; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método J

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%), eluyente B: metanol; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 ºC; barrido DAD: 210-400 nm.

Método K

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; eluyente A: CO_2, eluyente B: metanol + 0,2% en volumen de dietilamina (99%); isocrático: 28%B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 ºC; BPR: 100bar; MWD @ 254nm.

Método L

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; eluyente A: CO_2, eluyente B: etanol + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%); isocrático: 29%B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 ºC; BPR: 100bar; MWD @ 220nm.

Método M

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; eluyente A: CO_2, eluyente B: metanol + 0,2% en volumen de dietilamina (99%); isocrático: 28%B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 ºC; BPR: 100bar; MWD @ 254nm.

Método N

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm; eluyente A: CO_2, eluyente B: metanol; isocrático: 21%B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 ºC; BPR: 100bar; MWD @ 254nm.

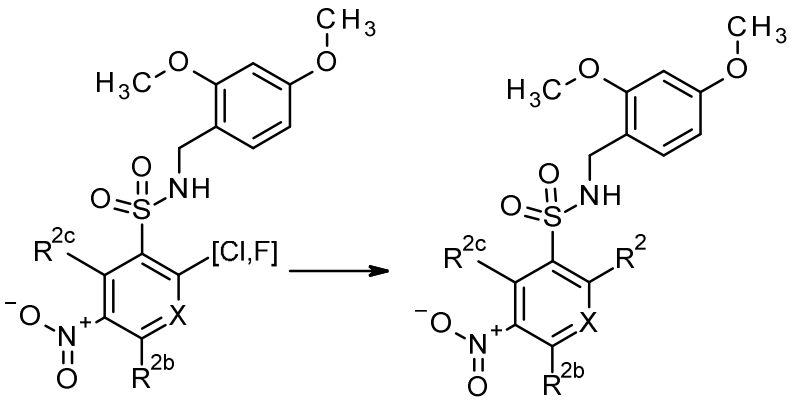
Método O

Instrumento: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; columna: YMC Cellulose SC 3µ 100x4,6mm; eluyente A: hexano + 0,1% en volumen de dietilamina (99%), eluyente B: etanol; isocrático: 10% B; flujo 1,0 ml/min; temperatura: 25 ºC; DAD @ 254 nm.

Condiciones de cromatografía en columna instantánea

La “purificación mediante cromatografía en columna (instantánea)” como se describe en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de un sistema de purificación Biotage Isolera. Para las especificaciones técnicas véase “catalogo del producto Biotage” en www.biotage.com.

Procedimientos experimentales generales



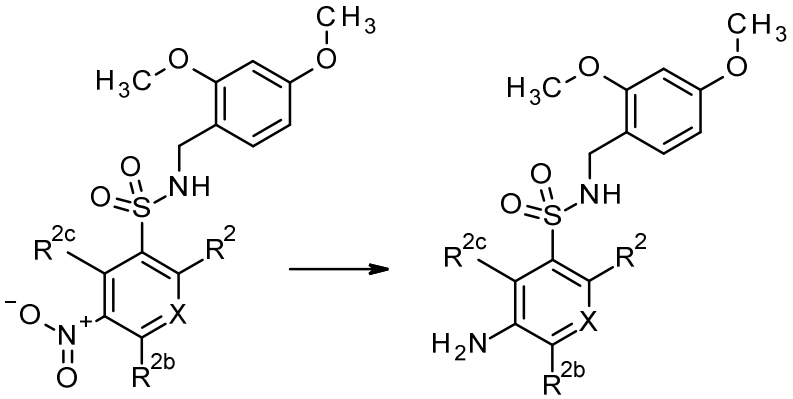
Procedimiento general GP1.1

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

Procedimiento general GP1.2

Se disolvió sulfonamida **A** (por ejemplo 1,29 mmol) en acetonitrilo (15 ml en el caso de la escala de 1,29 mmol) y se añadió carbonato de potasio en polvo fino (3,0 eq) y el correspondiente azol (1,5 eq). La agitación continuó a 100 - 110 ºC hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. El disolvente se

eliminó a presión reducida, seguido de la adición de agua y diclorometano. Luego, las fases se separaron, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional o se purificó como se indica en los ejemplos.



B **C**

Procedimiento general GP2.1

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

Procedimiento general GP2.2

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

Procedimiento general GP2.3

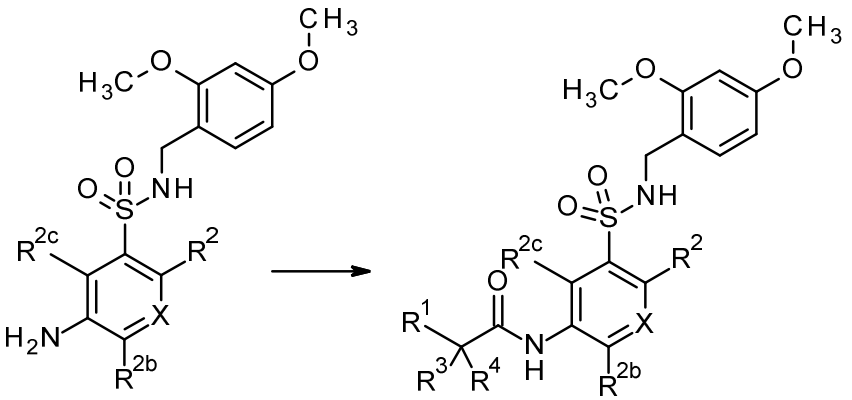
Se disolvió el compuesto **B** de nitro en crudo (por ejemplo 1,29 mmol) en metanol (15 ml en el caso de la escala de 1,29 mmol) y se añadió Pd/C (10% de carga, 50 mg). El matraz se evacuó tres veces y se enjuagó con hidrógeno (1 bar) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP2.4

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

Procedimiento general GP2.5

Se disolvió el compuesto **B** de nitro en crudo (por ejemplo 1,29 mmol) en metanol/dioxano (15 ml en el caso de la escala de 1,29 mmol) y se añadió Pt/C (10% de carga, 50 mg). El matraz se evacuó tres veces y se enjuagó con hidrógeno (1 bar) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.



C **D**

Procedimiento general GP3.1

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

Procedimiento general GP3.2

La anilina **C** en crudo sustituida (1,29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml en el caso de una escala de 1,29 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (2,7 eq basado en ácido) y HATU (1,0 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 ºC hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.3

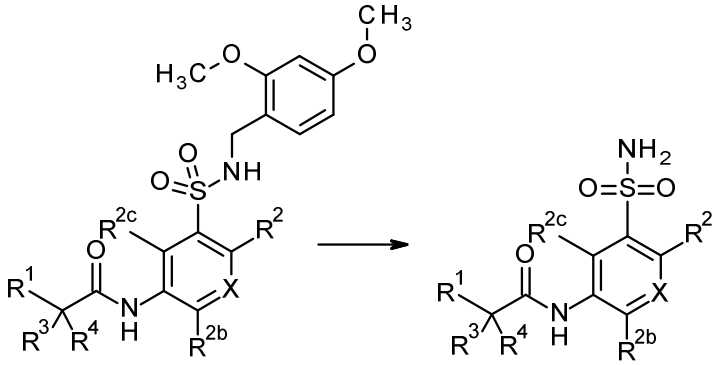
La anilina **C** en crudo sustituida (1,29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml en el caso de una escala de 1,29 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (2,7 eq basado en ácido) y HATU (1,0 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 ºC hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.4

La anilina **C** en crudo sustituida (1,29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml en el caso de una escala de 1,29 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (2,0 eq basado en ácido) y HATU (1,0 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 ºC hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.

Procedimiento general GP3.5

La anilina **C** en crudo sustituida (1,29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml en el caso de una escala de 1,29 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (4,0 eq basado en ácido) y HATU (1,3 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente o se calentó a 50 ºC hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío. El crudo se usó sin purificación adicional.



D **E**

Procedimiento general GP4.1

La amida **D** en crudo (por ejemplo, 1,29 mmol) se disolvió en diclorometano (5-10 ml en el caso de una escala de 1,29 mmol) se añadió ácido trifluoroacético

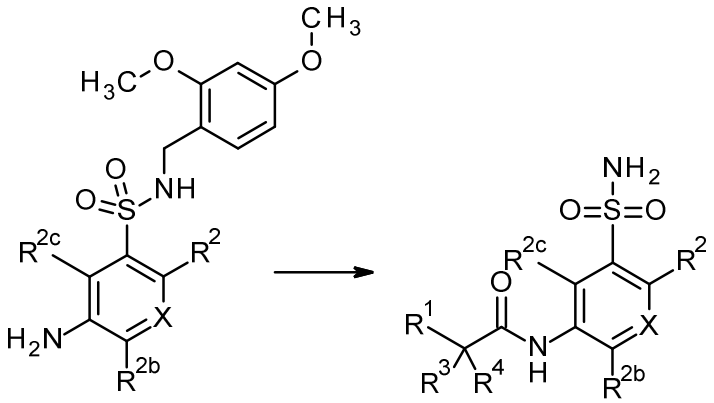
(50 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la TLC mostró el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadieron acetato de etilo y agua al crudo y la fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se purificó como se indica en los ejemplos. La purificación sin extracción acuosa fue posible, pero hizo más difícil la purificación por HPLC.

Procedimiento general GP4.2

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

Procedimiento general GP4.3

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



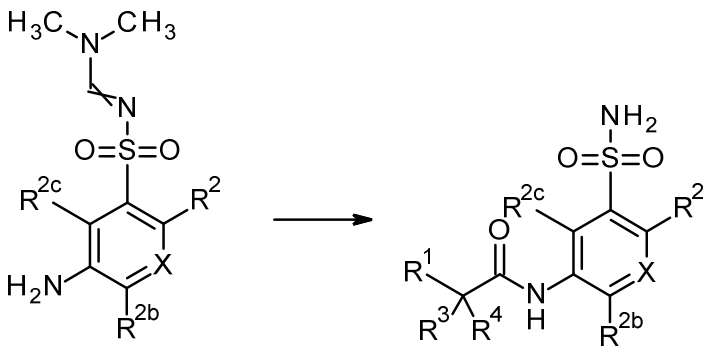
C **E**

Procedimiento general GP5.1

Soluciones de anilina **C** sustituida (0,20 mmol en 0,4 ml de 1-metil-2-pirrolidona), ácido correspondiente (0,40 mmol en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidona), HATU (0,40 mmol en 0,8 ml de 1-metil-2-pirrolidona), *N*-metilmorfolina (0,80 mmol en 0,267 ml de 1-metil-2-pirrolidona, que contiene 2,5% de 4-dimetilaminopiridina) se añadieron y se agitaron durante la noche. Luego, se concentró a vacío y el residuo se volvió a disolver en ácido trifluoroacético/diclorometano 3/1 (2 ml, que contenía 5% de agua). La mezcla de reacción se agitó de nuevo durante la noche, seguido de concentración a vacío y purificación por HPLC.

Procedimiento general GP5.2

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



F **E**

Procedimiento general GP6.1

La anilina **F** en crudo sustituida (0,137 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml en el caso de una escala de 0,137 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (2,7 eq basado en ácido) y HATU (1,0 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de concentración a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío.

El crudo se volvió a disolver en metanol (1 ml), se trató con amoniaco acuoso concentrado (70 µl) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP6.2

Se añadió anilina **F** sustituida en crudo (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en NMP (0,4 ml) al ácido correspondiente (2 eq), seguido por HATU (2 eq) en NMP (0,8 ml) y *N*-metilmorfolina (4 eq) en NMP (0,27 ml, que contenía 2,5% de 4-dimetilaminopiridina). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Luego, se añadió metanol (1 ml) y amoniaco acuoso concentrado (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto **E** deseado.

Procedimiento general GP6.3

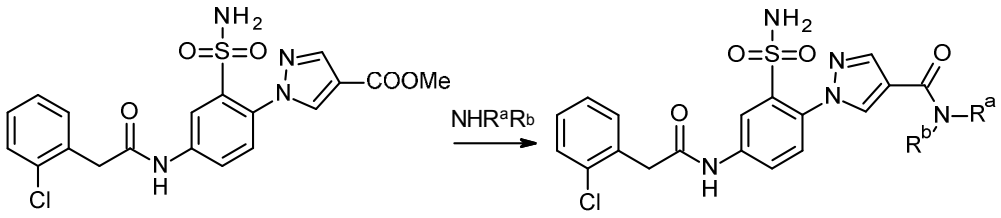
La anilina **F** en crudo sustituida (0,137 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml en el caso de una escala de 0,137 mmol), seguido de la adición del ácido correspondiente (cantidad indicada en los ejemplos), N,N-diisopropiletilamina (2,0 eq basado en ácido) y HATU (1,0 eq basado en ácido). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de concentración a vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó y se concentró a vacío.

El crudo se volvió a disolver en metanol (2 ml), se trató con amoniaco acuoso concentrado (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP6.4

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

El crudo se volvió a disolver en metanol (2 ml), se trató con amoniaco acuoso concentrado (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

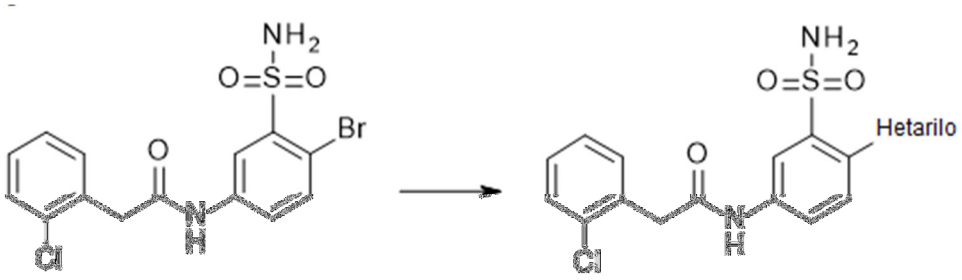


F **G**

Procedimiento general GP7.1

Se disolvió 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (cantidad tal como se indica en los ejemplos) en THF (2 ml

en el caso de escala de 0,22 mmol) y el vial se enjuagó con argón. Se añadió la correspondiente amina (2,5 eq), seguida de la adición de bis(trimetilaluminio)–1,4-diazabiciclo[2.2.2]-octano (DABAL-Me_3, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se purificaron como se indica en los ejemplos.



H **I**

Procedimiento general GP8.1

Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (cantidad como se indica en los ejemplos) en metanol (1,5 ml en el caso de una escala de 0,33 mmol) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió bis(pinacolato)diboron (2,5 eq), mesilato[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 eq) y se agitó durante 1 hora a 50 ºC. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se redujo a vacío.

El crudo se volvió a disolver en *n*-propanol (1,5 ml en el caso de una escala de 0,33 mmol), seguido de desgasificación con nitrógeno. Se añadió el correspondiente bromuro de hetarilo (2 eq), fluoruro de potasio (0,23 eq), bis(tri-*tect*-butilfosfina)paladio(0) (0,05 eq) y trifenilfosfina (0,05 eq). Se desgasificó nuevamente con nitrógeno y se añadió fosfato de potasio (2,5 eq), seguido de irradiación durante 1 hora a 100 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se extrajo con agua/diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se purificaron como se indica en los ejemplos.

Procedimiento general GP8.2

Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (cantidad como se indica en los ejemplos) en metanol (3 ml en el caso de una escala de 0,59 mmol) y se desgasificó con nitrógeno. Se añadió bis(pinacolato)diboron (2,5 eq), mesilato[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (cataCXium® A Pd G3, 0,05 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 eq) y se agitó durante 1 hora a 50 ºC. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se redujo a vacío.

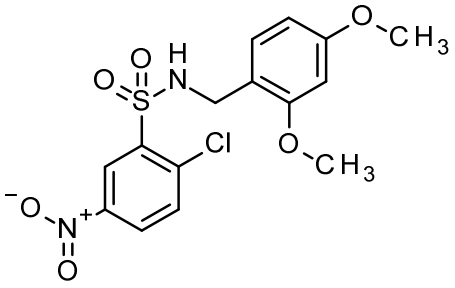
El crudo se volvió a disolver en *n*-propanol (3 ml en el caso de una escala de 0,59 mmol), seguido de desgasificación con nitrógeno. Se añadió el correspondiente bromuro de hetarilo (2 eq), fluoruro de potasio (0,23 eq), bis(tri-*tect*-butilfosfina)paladio(0) (0,05 eq) y trifenilfosfina (0,05 eq). Se desgasificó nuevamente con nitrógeno y se añadió fosfato de potasio (2,5 eq), seguido de irradiación durante 1 hora a 100 ºC en el microondas.

Cualquier precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró l vacío y se volvió a disolver en metanol (2 ml en el caso de una escala de 0,59 mmol). Se añadió solución acuosa de hidróxido de amonio (33%, 2 ml). Se agitó hasta que la UPLC-MS mostró que se completó la desprotección. En la mayoría de los casos, resultó suficiente agitar durante la noche, en algunos casos fue necesaria una mayor agitación y la adición de más solución acuosa de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío y se purificó como se indica en los ejemplos.

Síntesis de intermedios

Intermedio 1

2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



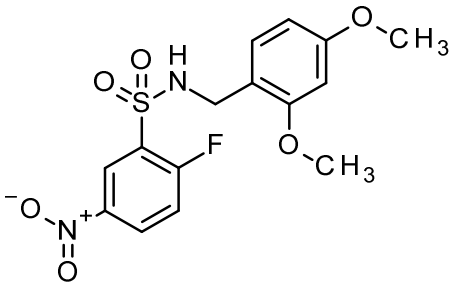
A una solución de cloruro de 2-cloro-5-nitrobencenosulfonilo (10,8 g, 42,2 mmol) en diclorometano (108 ml) se añadió bicarbonato de sodio (7,09 g, 84,4 mmol) y 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (7,05 g, 42,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, seguido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

LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 385 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,10 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H).

Intermedio 2

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida**



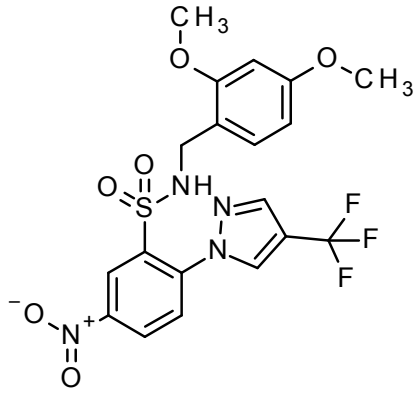
A una solución de 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,669 g, 4,00 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,29 g, 10,0 mmol). Durante 25 minutos se añadió lentamente una solución de cloruro de 2-fluoro-5-nitrobencenosulfonilo (0,958 g,

4,00 mmol) en diclorometano (10 ml). La agitación continuó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas, seguida de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía en columna en un sistema Biotage Isolera (gel de sílice, gradiente *n*-hexano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (400 mg, 1,08 mmol, 27% de rendimiento, 70% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 369 $[M-H]^-$

Intermedio 3

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



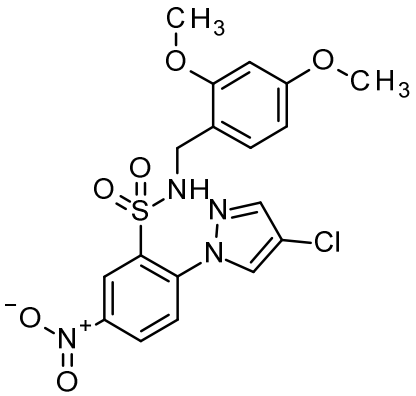
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (5,69 g, 14,7 mmol) en acetonitrilo (170 ml) se añadió 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (3,00 g, 22,1 mmol) y carbonato de potasio en polvo (6,09 g, 44,1 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró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

LC-MS (Método B): Rt = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,94 (s, 1H).

Intermedio 4

2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



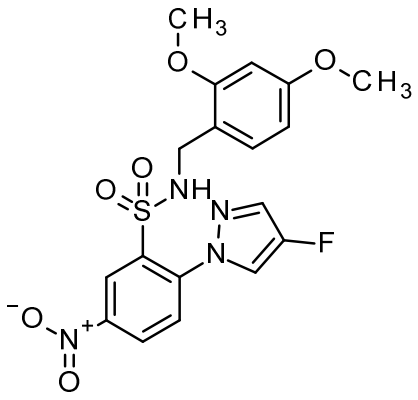
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (5,03 g, 13,0 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió 4-cloro-1*H*-pirazol (2,00 g, 19,5 mmol) y carbonato de potasio en polvo (5,39 g, 39,0 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío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

LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

Intermedio 5

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



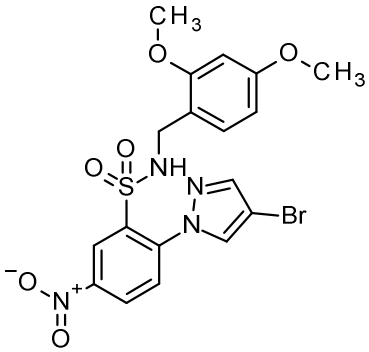
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (5,00 g, 11,6 mmol) en acetonitrilo (135 ml) se añadió 4-fluoro-1*H*-pirazol (1,50 g, 17,4 mmol) y carbonato de potasio en polvo (4,82 g, 34,9 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró a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

LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H).

Intermedio 6

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



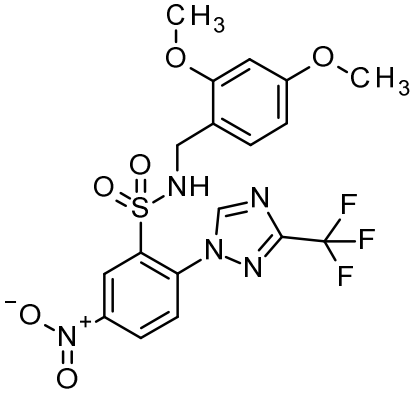
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,75 g, 4,54 mmol) en acetonitrilo (53 ml) se añadió 4-bromo-1*H*-pirazol (1,00 g, 6,80 mmol) y carbonato de potasio en polvo (1,88 g, 13,6 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío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

LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Intermedio 7

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida**



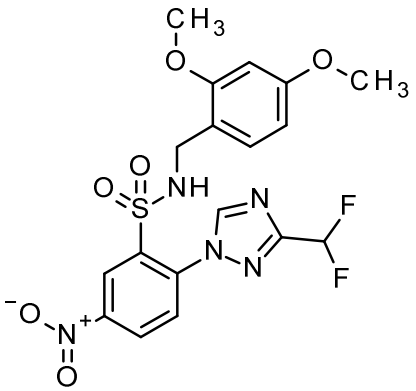
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (2,00 g, 5,17 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió 3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (1,06 g, 7,76 mmol) y carbonato de potasio en polvo (2,14 g, 15,5 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción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

LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 9,21 (s, 1H).

Intermedio 8

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



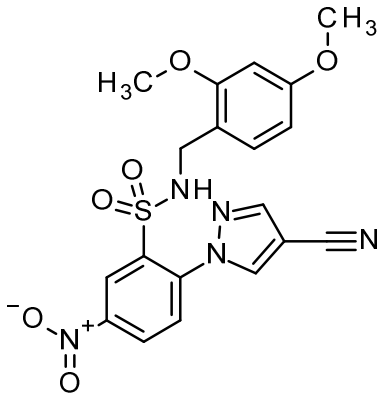
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,42 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió 3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (254 mg, 2,13 mmol) y carbonato de potasio en polvo (589 mg, 4,27 mmol) y se irradió durante una hora a 120 ºC en el microondas. La mezcla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

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,17 - 8,25 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 9,12 (s, 1H).

Intermedio 9

2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



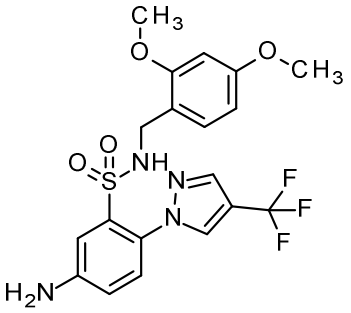
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (15,0 g, 38,8 mmol) en acetonitrilo (450 ml) se añadió 1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (5,41 g, 93,1 mmol) y carbonato de potasio en polvo (16,1 g, 116 mmol) y se agitó durante la noche a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró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

LC-MS (Método B): Rt = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 442 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,41 - 8,54 (m, 2H), 9,17 (br s, 1H).

Intermedio 10

5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benceno--sulfonamida



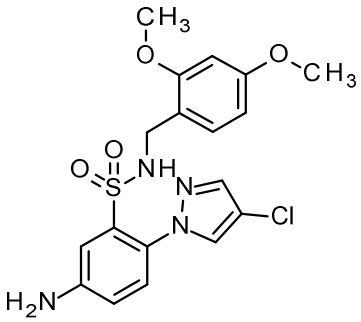
Se añadió Pd/C (10% de carga, 750 mg) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (7,50 g, 14,7 mmol) en metanol (120 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo para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

LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,70 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,41 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 2H), 7,18 - 7,27 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H).

Intermedio 11

5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida



Se añadió Pt/C (10% de carga, 600 mg) a una solución de 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida en crudo (6,27 g, 13,9 mmol) en etanol (100 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 24

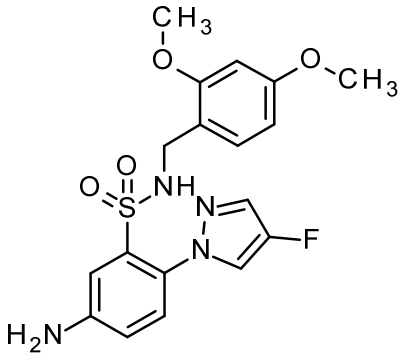
horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (5,99 g, cuant., aprox. 90% de pureza) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,41 - 6,47 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 - 7,12 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Intermedio 12

5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida



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

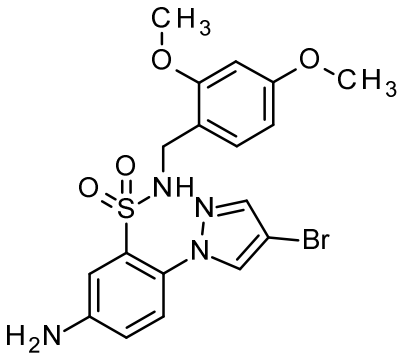
LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min

MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,42 - 6,47 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,19 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H).

Intermedio 13

5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida



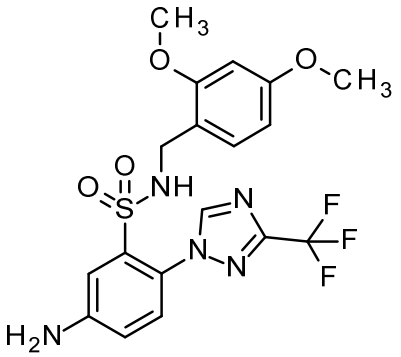
Se añadió Pt/C (10% de carga, 1,76 g) a una solución de 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida en crudo (5,60 g, 12,8 mmol) en etanol (140 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 14 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (1,87 g, cuant., aprox. 90% de pureza) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,39 - 6,48 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,08 - 7,23 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Intermedio 14

5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-bencenosulfonamida



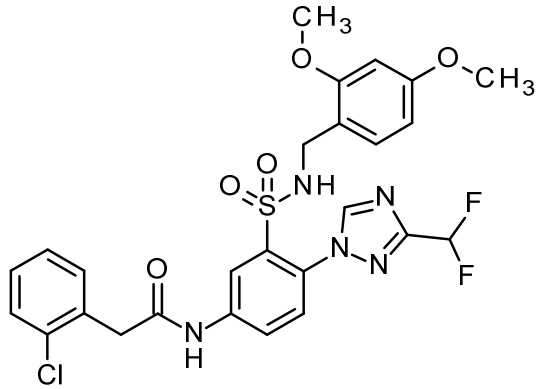
Se añadió Pd/C (10% de carga, 170 mg) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida en crudo (2,33 g, 4,78 mmol) en metanol (45 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador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

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 6,40 - 6,49 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,91 (d, 1H).

Intermedio 15

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida



Se añadió Pd/C (10% de carga, 22 mg) a una solución de 2-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (252 mg, 0,53 mmol) en metanol (3,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en etanol (5 ml), se añadió platino/vanadio (55 mg, 1/2% sobre carbón) y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío para proporcionar 213 mg de 5-amino-2-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxi-bencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

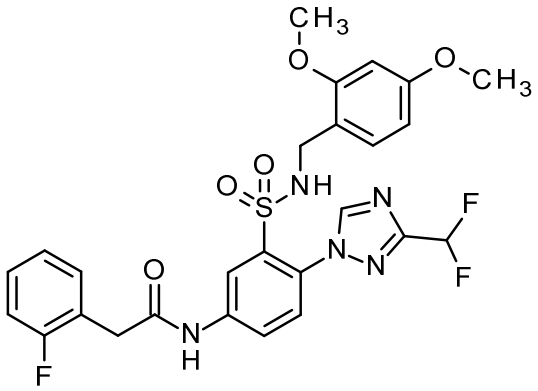
El material crudo de la etapa previa (213 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (124 mg, 0,727 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (196 mg, 1,94 mmol) y HATU (276 mg, 0,727 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (112 mg, 0,189 mmol, 36% de rendimiento durante 2 etapas, 90% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,63 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,39 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Intermedio 16

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



Se añadió Pd/C (10% de carga, 22 mg) a una solución de 2-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (252 mg, 0,53 mmol) en metanol (3,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en etanol (5 ml), se añadió platino/vanadio (55 mg, 1/2% sobre carbón) y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró a vacío para proporcionar 213 mg de 5-amino-2-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxi-bencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (213 mg) se disolvió en dimetilformamida (5 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (112 mg, 0,727 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (196 mg, 1,94 mmol) y HATU (276 mg, 0,727 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (94 mg, 0,163 mmol, 31 % de rendimiento durante 2 etapas, 90% de pureza).

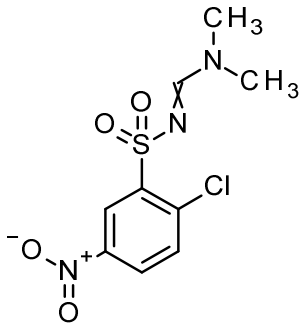
LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min, MS (ESIpos): m/z = 576 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,62 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 6,33 - 6,37 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (t, 1H),

7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Intermedio 17

2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilen]-5-nitrobencenosulfonamida



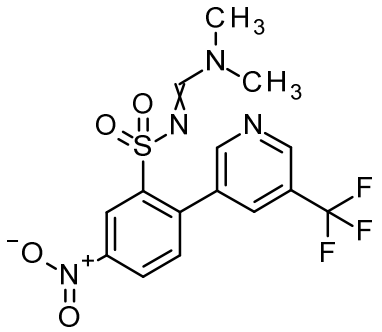
Se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,02 g, 25,4 mmol) a una solución de 2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida (3,00 g, 12,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (43 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. La concentración a vacío proporcionó el compuesto crudo del título (4,18 g, cuant., aprox. 90% de pureza) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método A): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 292 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,94 - 2,96 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,31 - 8,33 (m, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H).

Intermedio 18

***N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida**



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

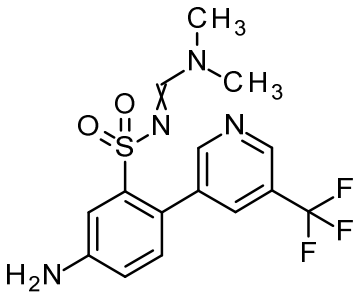
La molécula diana parcialmente desprotegida se protegió nuevamente como se describió previamente mediante agitación a temperatura ambiente con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina en *N*DMF. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (174 mg, 0,432 mmol, 11% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,76 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,33 - 8,36 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,09 (dd, 1H).

Intermedio 19

5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida

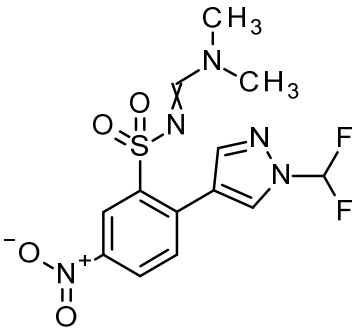


Se añadió Pd/C (10% de carga, 21 mg) a una solución de *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (174 mg, 0,39 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y dioxano (10 ml) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El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

LC-MS (Método A): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Intermedio 20

2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 3,43 mmol) en *n*-propanol desgasificado (30 ml) y se trató con 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,25 g, 5,14 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (121 mg, 0,171 mmol) y trifenilfosfina (45,0 mg, 0,171 mmol). Se añadió solución acuosa desgasificada

de carbonato de potasio 2M (5,14 ml), el vial se selló y se agitó durante 16 horas a 100 ºC. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo seguido de concentración a vacío.

El residuo se volvió a disolver en una mezcla de metanol (25 ml) y *n*-propanol (25 ml) y se añadió amoniaco acuoso concentrado (50 ml) para desproteger completamente la molécula diana para una purificación más fácil. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron, y luego se concentraron a vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-nitrobencenosulfonamida (383 mg).

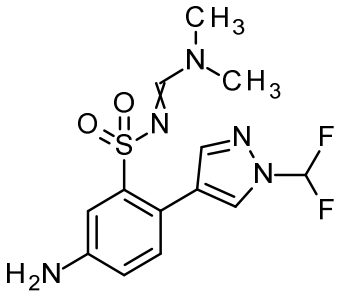
Luego, la molécula deseada desprotegida se protegió nuevamente como se describe previamente agitando a temperatura ambiente con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina en *DMF*. La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título (418 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,76 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,91 - 7,93 (m, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,19 - 8,21 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,77 (d, 1H).

Intermedio 21

5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-bencenosulfonamida

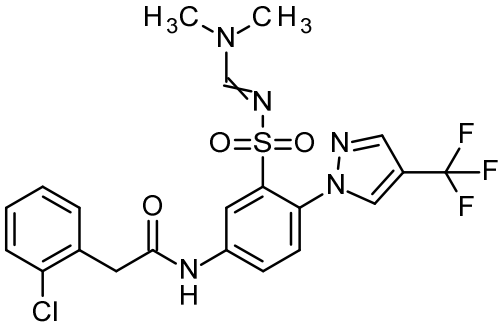


Se añadió Pd/C (10% de carga, 54 mg) a una solución de 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobenocensulfonamida (418 mg, 1,01 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y dioxano (10 ml) y se agitó en una

atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (370 mg, cuant., 90% de pureza) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
LC-MS (Método A): Rt = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 344 $[M+H]^+$

Intermedio 22

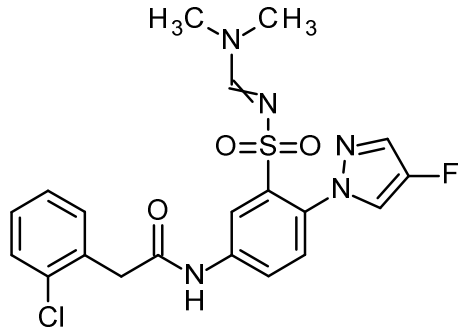
2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (2,00 g, 3,92 mmol) en dimetilformamida (13,3 ml) y se trató con acetato de dimetilformamida dimetilo (935 mg, 7,85 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se redujo a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. El compuesto deseado ya precipitó parcialmente. La fase orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó adicionalmente mediante agitación como suspensión en *n*-propanol, luego se filtró. Todas las fracciones precipitadas se combinaron para proporcionar el compuesto del título con una pureza suficiente para las siguientes etapas (1,33 g, 2,59 mmol, 66% de rendimiento, 95% de pureza).
LC-MS (Método B): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$
Isómero E/Z-mayoritario RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,77 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 - 8,64 (m, 1H), 10,80 (s, 1H).

Intermedio 23

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida

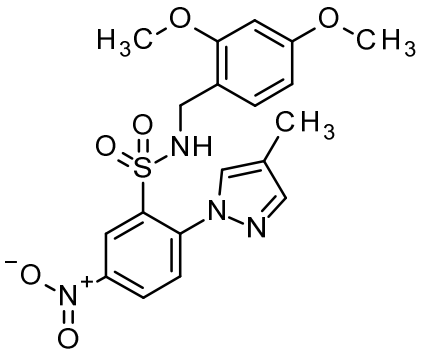


Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (125 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y se trató con acetato de dimetilformamida dimetilo (72,9 mg, 0,61 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción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

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

Intermedio 24

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (800 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se añadió 4-metil-1*H*-pirazol (260 µl,

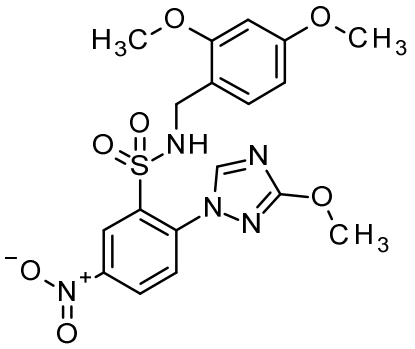
3,1 mmol, CAS-RN 7554-65-5) y carbonato de potasio en polvo (857 mg, 6,20 mmol) y se irradió durante 2 horas a 140 ºC en el microondas. Después de añadir más 4-metil-1*H*-pirazol (347 µl, 4,1 mmol) la mezcla nuevamente se irradió durante 2 horas a 140 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con un filtro Whatman. La concentración presión reducida produjo el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (718 mg, 64% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (d, 2H), 6,09 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 25

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenceno-sulfonamida**



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (19 ml) se añadió 3-metoxi-4*H*-1,2,4-triazol (269 mg, 2,71 mmol) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 hora a 120 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La fase acuosa se lavó tres veces con diclorometano. Luego las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron

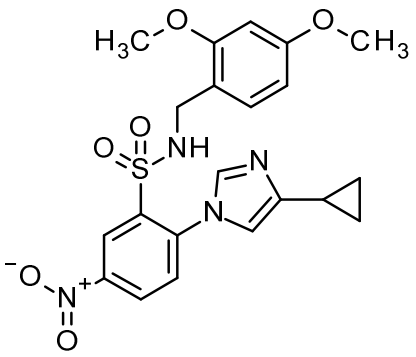
con un filtro Whatman. La concentración presión reducida produjo el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (293 mg, 31% de rendimiento, 85% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,30 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Intermedio 26

2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida



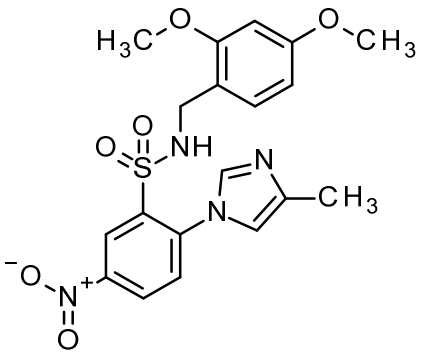
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se añadió 5-ciclopropil-1*H*-imidazol (294 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 89830-98-8) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 hora a 120 ºC en el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

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,71 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Intermedio 27

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



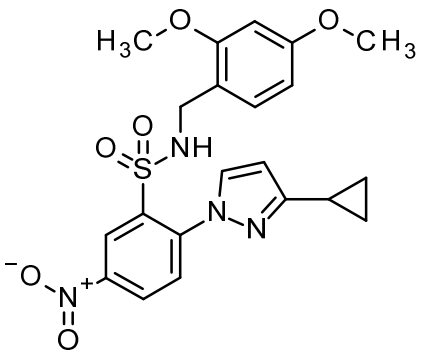
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se añadió 5-metil-1*H*-imidazol (223 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 822-36-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 110 ºC en el microondas.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

LC-MS (Método B): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,18 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 (t, 1H).

Intermedio 28

2-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida



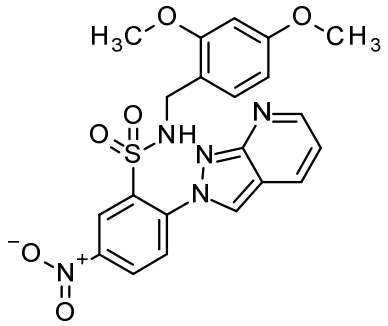
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se añadió 3-ciclopropil-1*H*-pirazol (240 µl, 2,71 mmol, CAS-RN 100114-57-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 1 hora a 120 ºC en el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

LC-MS (Método B): Rt = 1,34 min, MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,76 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,39 (dd, 1H).

Intermedio 29

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)benceno-sulfonamida**



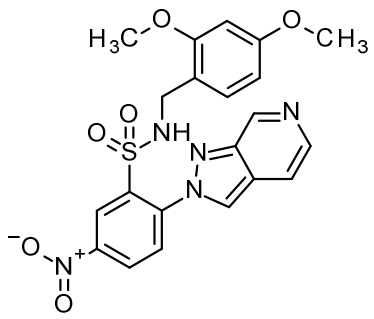
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se añadió 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-73-8) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 120 ºC en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

LC-MS (Método B): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,51 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,20 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H).

Intermedio 30

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)benceno-sulfonamida**



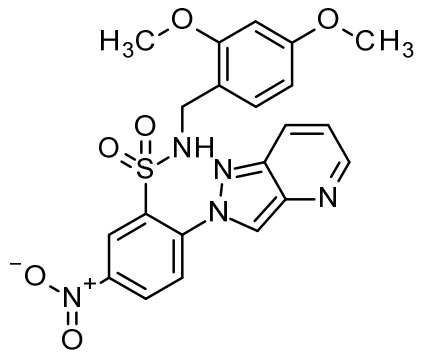
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se añadió 1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 271-47-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 120 ºC en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

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min, MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,99 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 9,00 (s, 1H).

Intermedio 31

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)benceno-sulfonamida**



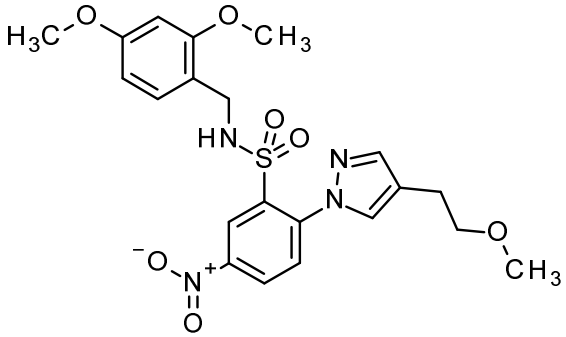
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (18 ml) se añadió 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (307 mg, 2,58 mmol, CAS-RN 272-52-6) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 120 ºC en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

LC-MS (Método B): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,55 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H).

Intermedio 32

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida**



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,41 g, 3,65 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se añadió 4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol (260 µl, 3,1 mmol, CAS-RN 1696383-18-12) y carbonato de potasio en polvo (1,51 g, 10,9 mmol) y se irradió durante 2 horas a 140 ºC en el microondas. La

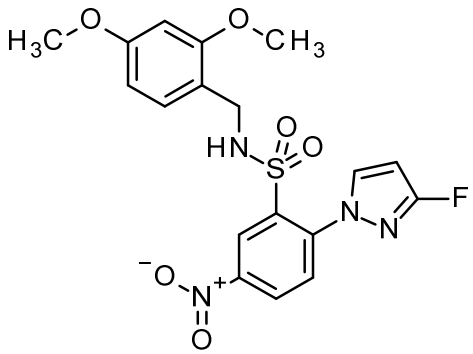
mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC (300 mg, 15% de rendimiento, 85% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,75 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 33

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



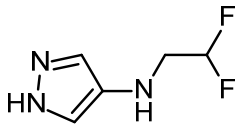
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (19 ml) se añadió 3-fluoro-1*H*-pirazol (234 mg, 2,71 mmol, CAS-RN 14521-81-4) y carbonato de potasio en polvo (750 mg, 5,43 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 120 ºC en el microondas.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

LC-MS (Método B): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,52 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,46 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H).

Intermedio 34

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



A una solución de 1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 95% de pureza, 3,43 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (690 µl, 5,1 mmol, CAS-RN 74427-22-8), carbonato de potasio en polvo (1,06 g, 7,65 mmol), y trietilamina (720 µl, 5,1 mmol). La mezcla se calentó a 120 ºC durante la noche. Para el procesamiento, se filtró, y el sólido se enjuagó con acetato de etilo. La concentración del filtrado a vacío seguida de cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título (505 mg, 90% de rendimiento, 90% de pureza).

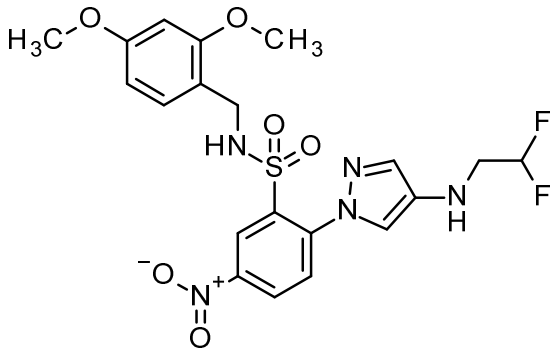
LC-MS (Método B): Rt = 0,43 min

MS (ESIpos): m/z = 148 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,23 (tdd, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,05 (tt, 1H), 7,12 (s, 2H), 12,10 (s, 1H).

Intermedio 35

2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



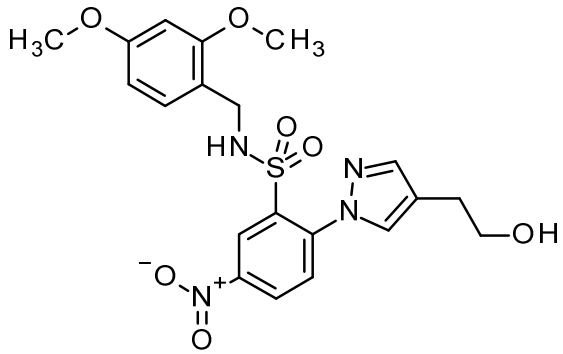
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (623 mg, 1,53 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se añadió *N*-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina (500 mg, 3,06 mmol) y carbonato de potasio en polvo (634 mg, 4,59 mmol) y se irradió durante 12 horas a 120 ºC en el microondas.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

LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,38 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 5,49 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,15 (tt, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Intermedio 36

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida**



A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (661 mg, 1,71 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se añadió 2-(1*H*-pirazol-4-il)etanol (383 mg, 3,42 mmol, CAS-RN 180207-57-2) y carbonato de potasio en polvo

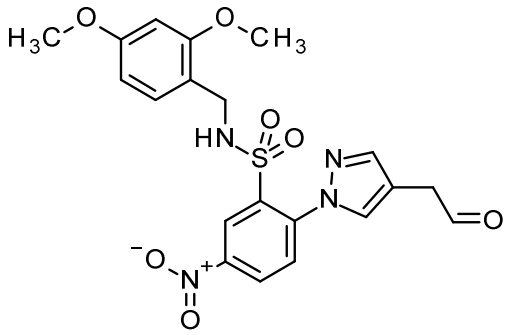
(944 mg, 6,83 mmol) y la mezcla se irradió durante 2 horas a 140 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración presión reducida produjo el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (285 mg, 34% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,66 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (td, 2H), 4,17 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 37

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1*H*-pirazol-1-il]benceno-sulfonamida**



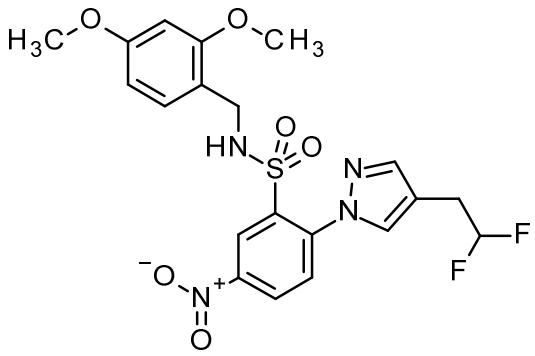
A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobencenosulfonamida (279 mg, 573 µmol, 95% de pureza) en diclorometano (19 ml) se añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1λ^5,2-benciodoxol-3(1H)-ona (486 mg, 1,15 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura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

LC-MS (Método B): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (t, 2H), 4,17 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 9,71 (t, 1H).

Intermedio 38

2-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida



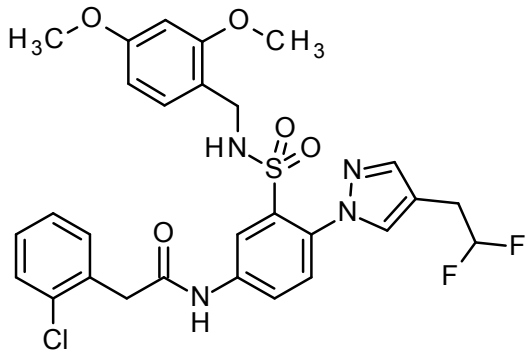
A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida en crudo (440 mg, 191 µmol, 20% de pureza) en tetrahidrofurano (500 µl) se añadió 2-metoxi-*N*-(2-metoxietil)-*N*-(trifluoro-λ^4-sulfanil)etanamina (210 ml, 2,7 M en tolueno, 570 µmol), y la mezcla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

LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 483 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,16 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,12 (d, 1H), 6,26 (tt, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Intermedio 39

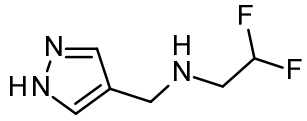
2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (530 mg, 2,35 mmol) a una solución de 2-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (227 mg, 469 µmol) en dioxano (6 ml),seguido de agitación durante 6 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar 245 mg de 5-amino-2-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)benceno-sulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
El material crudo de la etapa previa (217 mg) se disolvió en DMF (6 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (84 mg, 492 µmol), *N,N*-diisopropiletil-amina (230 µl, 1,3 mmol) y HATU (187 mg, 492 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (336 mg, 40% de pureza, 47% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 605 $(M+H)^+$

Intermedio 40

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



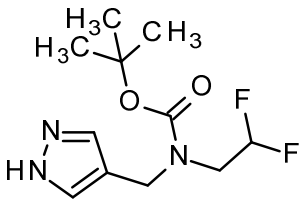
A una solución de diclorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-4-il)metanamina (500 mg, 2,94 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (590 µl, 4,4 mmol, CAS-RN 74427-22-8), carbonato de potasio en polvo (1,02 g, 7,35 mmol), y trietilamina (1,2 ml, 8,8 mmol). La mezcla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

LC-MS (Método B): Rt = 0,49 min; MS (ESIpos): m/z = 162 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,61 (s, 2H), 5,98 (tt, 1H), 7,50 (s, 2H).

Intermedio 41

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



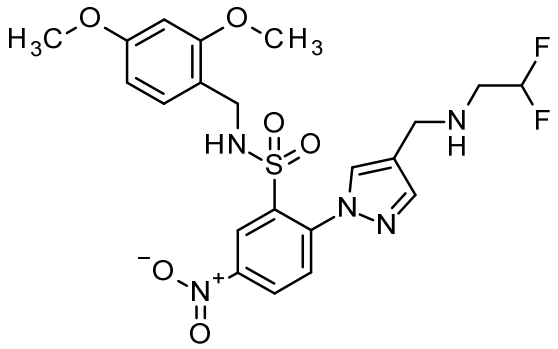
A una solución de 2,2-difluoro-*N*-(1*H*-pirazol-4-ilmetil)etanamina (370 mg, 2,30 mmol) en diclorometano (23 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (551 mg, 2,53 mmol), y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada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

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 262 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (td, 2H), 3,62 (s, 2H), 5,99 (tt, 1H), 7,74 (s, 2H), 8,12 (s, 2H).

Intermedio 42

2-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



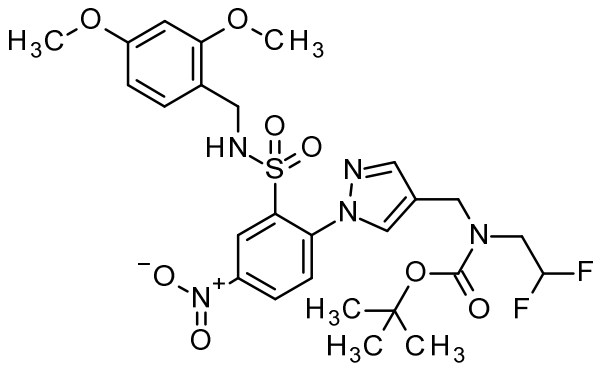
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (200 mg, 517 µmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió (2,2-difluoroetil)(1H-pirazol-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 90% de pureza, 1,03 mmol) y carbonato de potasio en polvo (286 mg, 2,07 mmol), y la mezcla se irradió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

LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min: MS (ESIpos): m/z = 512 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,89 (td, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 6,02 (tt, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,41 (dd, 1H).

Intermedio 43

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



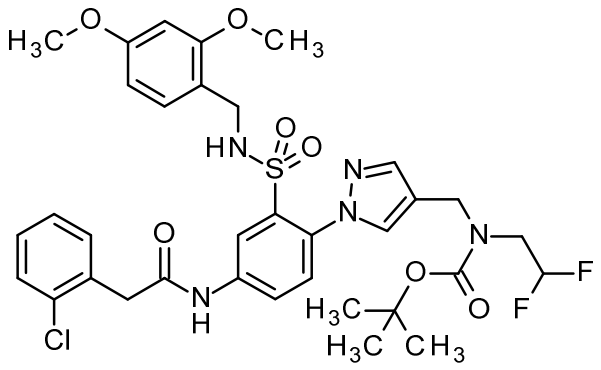
A una solución de 2-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (370 mg, 723 µmol) en diclorometano (7 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (174 mg, 796 µmol) y 4-(dimetilamino)piridina (4,4 mg, 36 µmol), y la mezcla se agitó durante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

LC-MS (Método B): Rt = 1,42 min

MS (ESIpos): m/z = 612 $(M+H)^+$

Intermedio 44

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



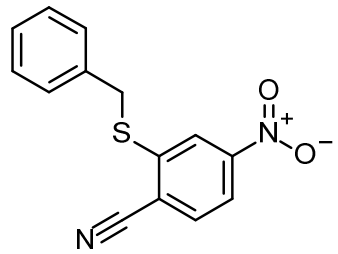
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (277 mg, 1,23 mmol) a una solución de (2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazol-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 123 µmol, 50% de pureza) en dioxano (3 ml) seguido de agitación durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a vacío para proporcionar 74 mg de [(1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1*H*-pirazol-4-il)metil](2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (74 mg) se disolvió en DMF (2,5 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (33 mg, 191 µmol), *N,N*-diisopropil-etilamina (89 µl, 510 µmol) y HATU (72,6 mg, 191 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (76 mg, 50% de pureza, 42% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 734 $(M+H)^+$

Intermedio 45

2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo

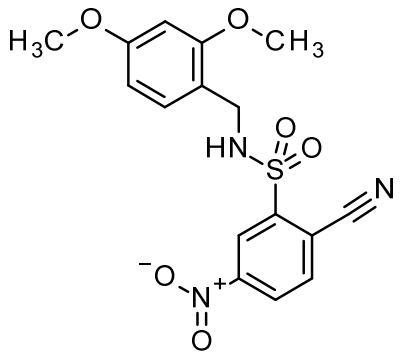


A una solución de 2-bromo-4-nitrobenzonitrilo (400 mg, 1,76 mmol) en dioxano (34 ml) se añadió fenilmetanotiol (197 µl, 1,67 mmol), (9,9-dimetil-9*H*-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (51 mg, 88 µmol), aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (91 mg, 88 µmol), y *N,N*-diisopropiletilamina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

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,58 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,10 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

Intermedio 46

2-ciano-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



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

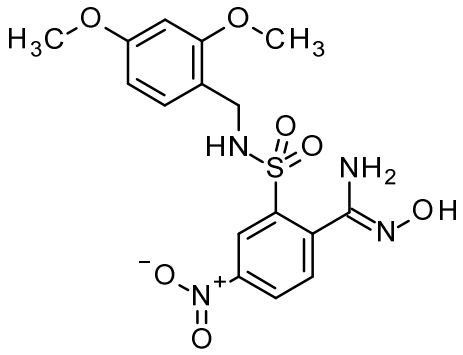
El material crudo de la etapa previa (390 mg) se disolvió en diclorometano (7,7 ml) seguido de la adición de 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (291 mg, 1,74 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (531 mg, 6,33 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ºC y durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se recogió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (118 mg, 12% de rendimiento, 60% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,11 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,76 (t, 1H).

Intermedio 47

2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-*N*'-hidroxi-4-nitrobencenocarboximidamida



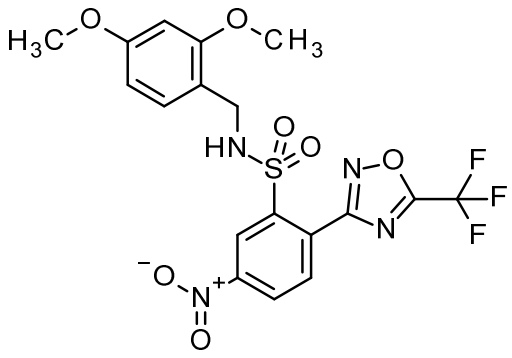
Se disolvió cloruro de hidroxiamonio (258 mg, 3,71 mmol) en DMSO (5 ml). Se añadió *terc*-butilato de potasio (416 mg, 3,71 mmol) en pequeñas porciones a 10 ºC seguido de agitación durante 1 hora. Luego se añadió una solución de 2-ciano-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (140 mg, 371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

LC-MS (Método B): Rt = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 409 $(M–H)^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,47 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,08 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).

Intermedio 48

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



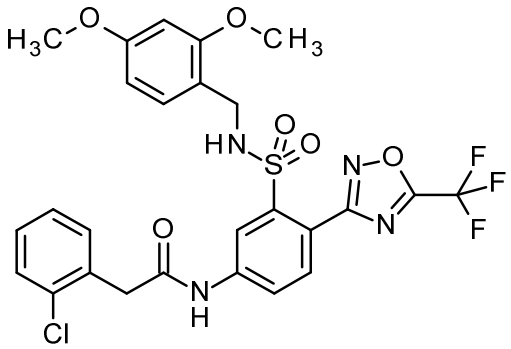
Se agitó 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-N'-hidroxi-4-nitrobencenocarboximidamida (125 mg, 305 µmol) con anhídrido trifluoroacético (47 µl, 340 µmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a reflujo durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más anhídrido trifluoroacético (43 µl, 300 µmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (87 mg, 56% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,36 min; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,54 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Intermedio 49

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



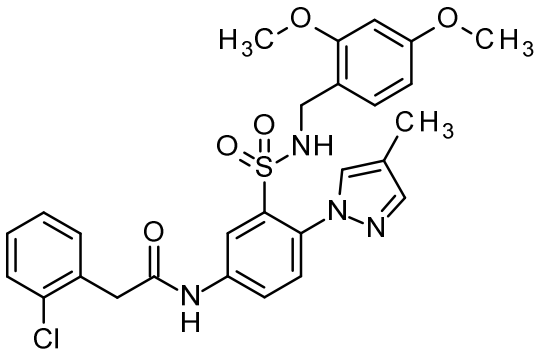
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (196 mg, 870 µmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenosulfonamida (85,0 mg, 174 µmol) en dioxano (2,2 ml) seguido de agitación durante 4 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se filtró sobre Celite, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró a vacío para proporcionar 74 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (70 mg) se disolvió en DMF (3 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (31,3 mg, 183 µmol), *N,N*-diisopropil-etilamina (110 µl, 610 µmol) y HATU (69,7 mg, 183 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (112 mg, 40% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,36 min; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Intermedio 50

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



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

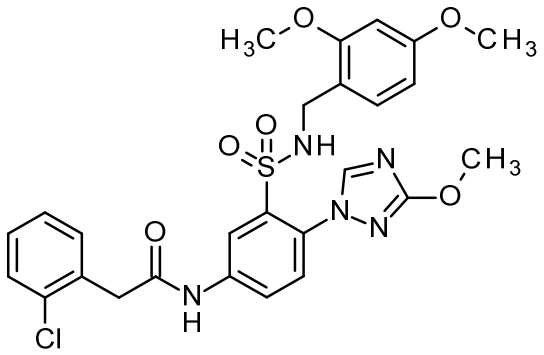
El material crudo dela etapa previa (520 mg) se disolvió en DMF (13 ml), luego se añadió ácido (2-clorofenil)acético (331 mg, 1,94 mmol), DMF (900 µL, 5,2 mmol) y HATU (737 mg, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (176 mg, 60% de pureza, 19% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Intermedio 51

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



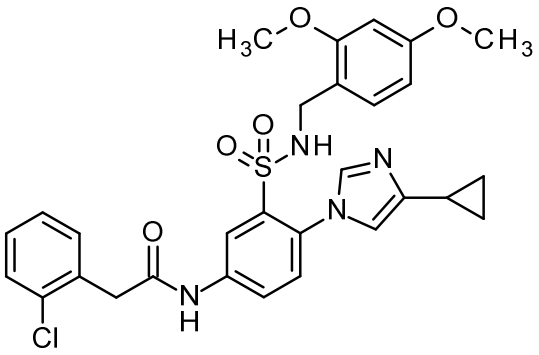
Se añadió platino/vanadio (71 mg, 1/2% sobre carbón) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida (290 mg, 85% de pureza, 0,55 mmol) en etanol (6 ml) y se agitó a una atmósfera de hidrógeno durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla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

El material crudo de la etapa previa (200 mg) se disolvió en DMF (5 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (331 mg, 1,94 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (332 µl, 1,9 mmol) y HATU (272 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC preparativa (17 mg, 60% de pureza, 3% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$

Intermedio 52

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



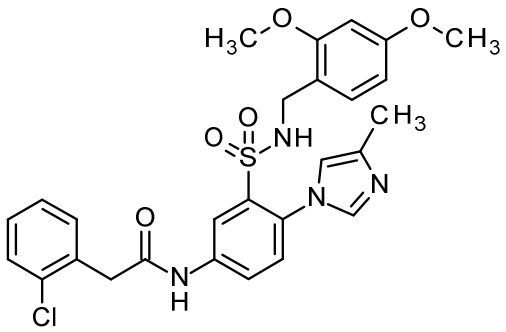
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (244 mg, 1,08 mmol) a una solución de 2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (99,0 mg, 216 µmol) en dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua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

El material crudo de la etapa previa (140 mg) se disolvió en DMF (3,4 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (83,6 mg, 490 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) y HATU (186 mg, 490 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (35 mg, 52% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

Intermedio 53

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



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

El material crudo de la etapa previa (243 mg) se disolvió en DMF (6,2 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 904 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (420 µl, 2,4 mmol) y HATU (344 mg, 904 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC (69 mg, 85% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas).

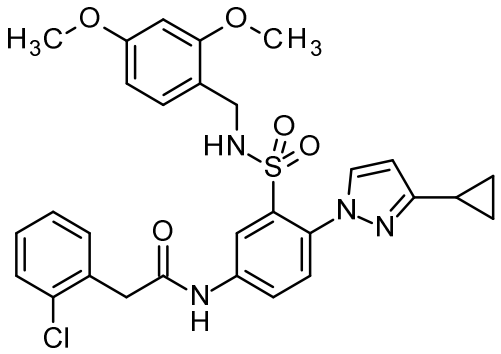
LC-MS (Método B): Rt = 1,19 min, MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,13 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,89 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Intermedio 54

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-

bencil)sulfamoil]fenil}acetamida



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

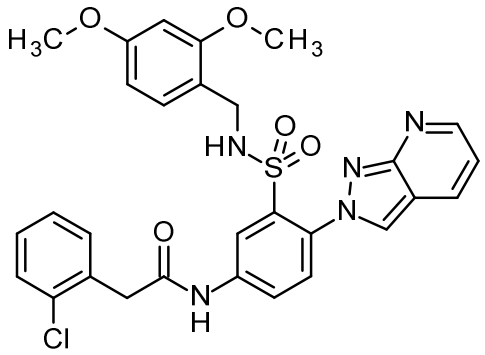
El material crudo de la etapa previa (170 mg) se disolvió en DMF (3,3 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (81 mg, 475 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (220 µl, 1,3 mmol) y HATU (180 mg, 475 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (306 mg, 60% de pureza, 82% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,39 min; MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,37 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Intermedio 55

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



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

El material crudo de la etapa previa (339 mg) se disolvió en DMF (6,4 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (158 mg, 925 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (430 µl, 2,5 mmol) y HATU (352 mg, 925 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 100 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (751 mg, 45% de pureza, 89% de rendimiento durante 2 etapas).

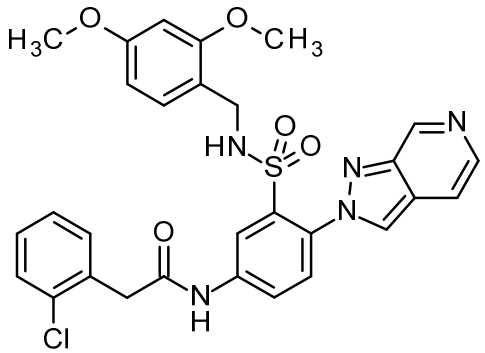
LC-MS (Método B): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3.68 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 4,03 (d, 2H), 6,37 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,38 (t, 1H),

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

Intermedio 56

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



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

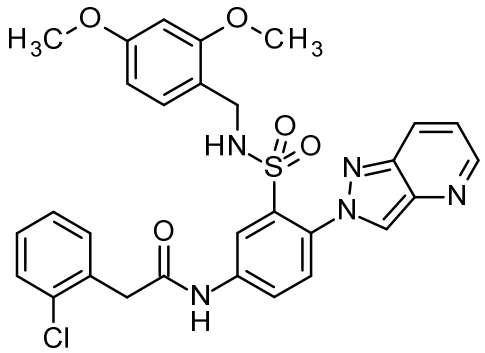
El material crudo de la etapa previa (498 mg) se disolvió en DMF (9,9 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (246 mg, 1,44 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (670 µl, 3,8 mmol) y HATU (549 mg, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,09 g, 50% de pureza, 75% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,67 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Intermedio 57

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



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

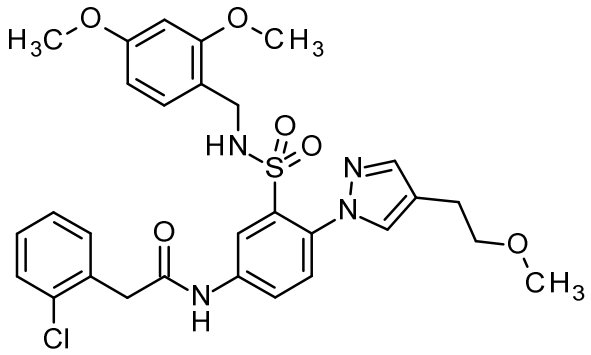
El material crudo de la etapa previa (214 mg) se disolvió en DMF (3 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (75 mg, 437 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (25 µl, 150 µmol) y HATU (166 mg, 437 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se

concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (405 mg, 25% de pureza, 50% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,25 min; MS (ESIneg): m/z = 590 $[M-H]^-$

Intermedio 58

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



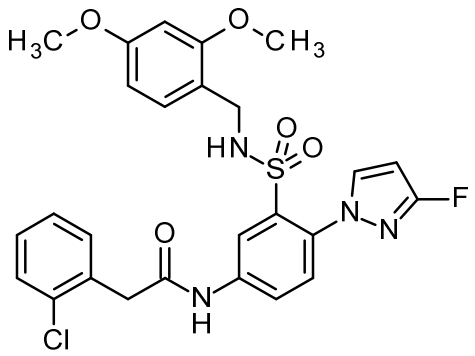
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (389 mg, 1,72 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobencenosulfonamida (928 mg, 80% de pureza, 1,56 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío.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

El material crudo de la etapa previa (255 mg) se disolvió en DMF (6 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (195 mg, 1,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol) y HATU (434 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a

vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (556 mg, 50% de pureza, 30% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 599 $[M+H]^+$

Intermedio 59

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



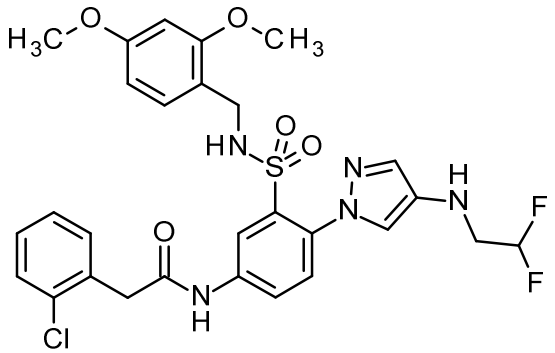
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,21 g, 5,36 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 85% de pureza, 1,07 mmol) en dioxano (25 ml) y se agitó durante 3 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 1,0 g de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.
El material crudo de la etapa previa (1,0 g) se disolvió en DMF (7,6 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (189 mg, 1,11 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (64 µl, 370 µmol) y HATU (421 mg, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin

purificación adicional (847 mg, 40% de pureza, 57% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

Intermedio 60

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



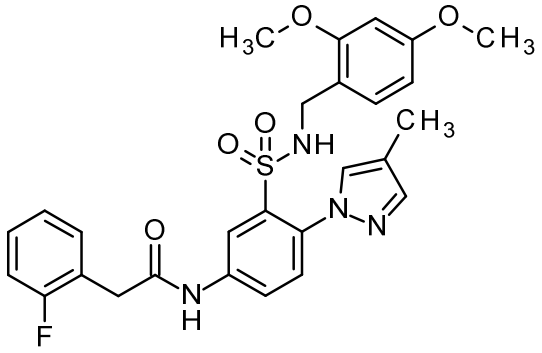
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (318 mg, 1,41 mmol) a una solución de 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (140 mg, 281 µmol) en dioxano (3,6 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío.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

El material crudo de la etapa previa (107 mg) se disolvió en DMF (4,5 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (48 mg, 282 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) y HATU (107 mg, 282 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (196 mg, 30% de pureza, 34% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 620 $[M+H]^+$

Intermedio 61

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



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

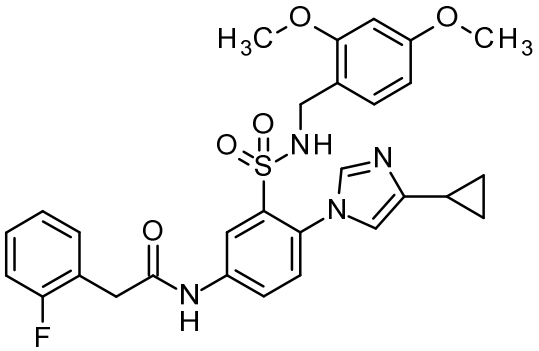
El material crudo de la etapa previa (435 mg) se disolvió en DMF (8 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (187 mg, 1,22 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (565 µl, 3,2 mmol) y HATU (462 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (634 mg, 65% de pureza, 58% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Intermedio 62

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



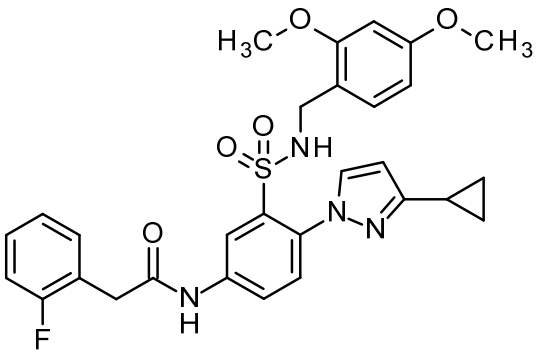
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (650 mg, 2,88 mmol) a una solución de 2-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (440,0 mg, 60% de pureza, 576 µmol) en dioxano (13 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío.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

El material crudo de la etapa previa (250 mg) se disolvió en DMF (1,2 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (27,0 mg, 175 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (81 µl, 470 µmol) y HATU (67 mg, 175 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC y durante otras 2,5 horas a 100 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el

compuesto del título que se usó sin purificación adicional (50 mg, 50% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

Intermedio 63

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



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (783 mg, 3,47 mmol) a una solución de 2-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (530 mg, 60% de pureza, 694 µmol) en dioxano (16 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 315 mg de 5-amino-2-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.
El material crudo de la etapa previa (315 mg) se disolvió en DMF (5,7 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (127 mg, 827 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (380 µl, 2,2 mmol) y HATU (314 mg, 827 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 ºC. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin

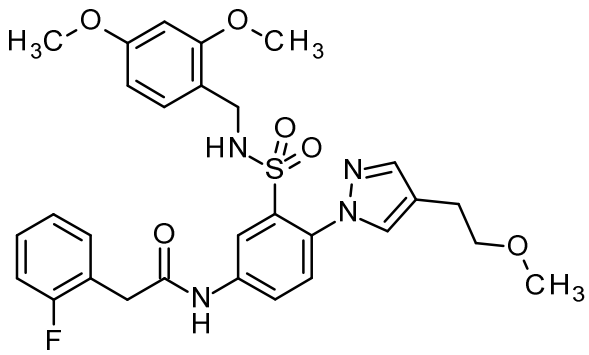
purificación adicional (507 mg, 50% de pureza, 65% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,61 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Intermedio 64

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



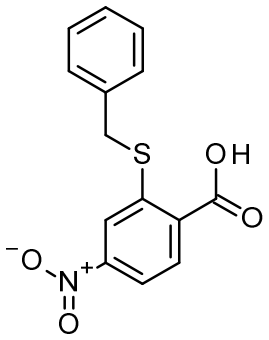
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (389 mg, 1,72 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-5-nitrobencenosulfonamida (928 mg, 80% de pureza, 1,56 mmol) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío.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

El material crudo de la etapa previa (255 mg) se disolvió en DMF (6 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (176 mg, 1,14 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol) y HATU (434 mg, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadió solución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (503 mg, 50% de pureza, 28% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Intermedio 65

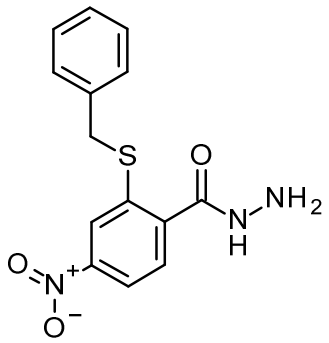
ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico



A una solución de ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (5,00 g, 20,3 mmol) en dioxano (500 ml) se añadió fenilmetanotiol (2,4 ml, 20,3 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (588 mg, 1,02 mmol), aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,05 g, 1,02 µmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (7,1 ml, 41 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (6,2 g, 96% de rendimiento, 85% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 288 $(M–H)^–$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,37 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Intermedio 66

2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida



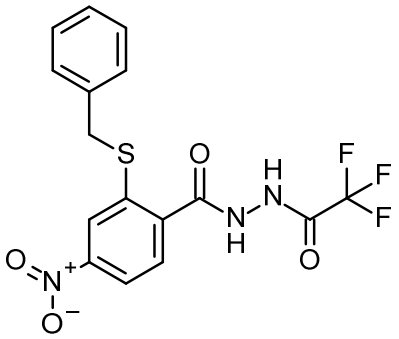
A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (8,41 g, 29,1 mmol) en tetrahidrofurano (220 ml) se añadió *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (6,6 g, 32 mmol), 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (3,68 g, 32 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (5,6 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora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

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 304 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,36 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

Intermedio 67

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



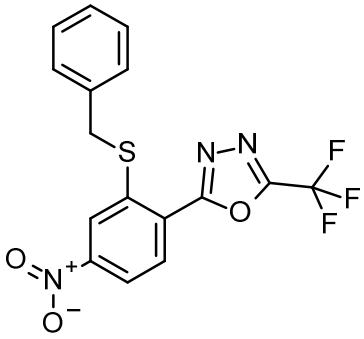
A una suspensión de 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida (3,70 g, 85% de pureza, 10,4 mmol) en acetonitrilo (86 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 ml, 12 mmol), y anhídrido trifluoroacético (1,6 ml, 11 mmol) a –50°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante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

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 398 $(M–H)^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,38 (s, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

Intermedio 68

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



Una solución de 2-(bencilsulfanil)-4-nitro-*N*'-(trifluoroacetil)benzohidrazida (4,34 g, 80% de pureza, 8,69 mmol) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-

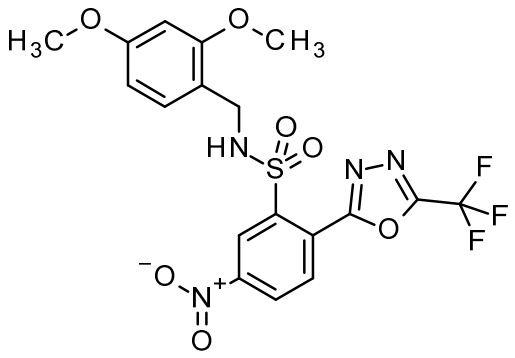
(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-ida (8,29 g, 34,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se irradió durante 30 minutos a 150 ºC en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (3,28 g, 94% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,55 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Intermedio 69

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



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

El material crudo de la etapa previa (3,21 g) se disolvió en diclorometano (42 ml), luego se añadió hidrógenocarbonato de sodio (1,51 g, 17,9 mmol), y luego se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (1,31 ml, 9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con

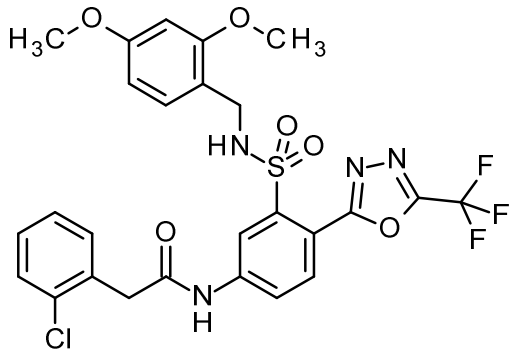
diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (582 mg, 13% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,31 min; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,55 (dd, 1H).

Intermedio 70

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



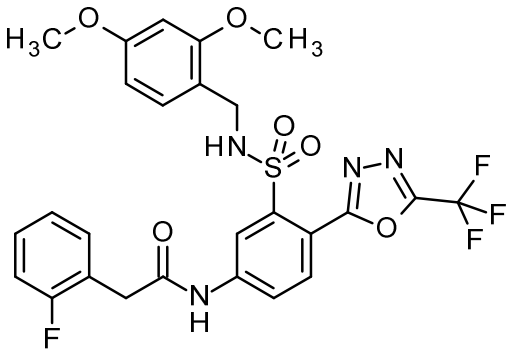
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,02 g, 4,51 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenosulfonamida (464 mg, 95% de pureza, 903 µmol) en dioxano (12 ml) seguido de agitación durante 7 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura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

El material crudo de la etapa previa (207 mg) se disolvió en DMF (9 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 902 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol) y HATU (343 mg, 902 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió

solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (369 mg, 40% de pureza, 10% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 0,81 min; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Intermedio 71

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

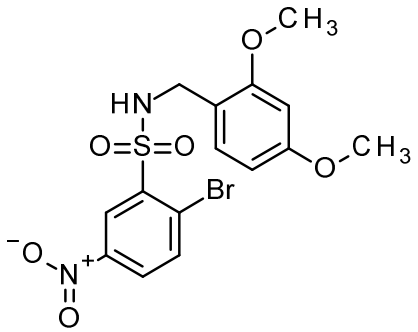


Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,02 g, 4,51 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenosulfonamida (464 mg, 95% de pureza, 903 µmol) en dioxano (12 ml) seguido de agitación durante 7 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a vacío para proporcionar 485 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
El material crudo de la etapa previa (207 mg) se disolvió en DMF (9 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (139 mg, 902 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol) y HATU (343 mg, 902 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo

tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (403 mg, 40% de pureza, 16% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 0,77 min; MS (ESIneg): m/z = 593 $(M–H)^-$

Intermedio 72

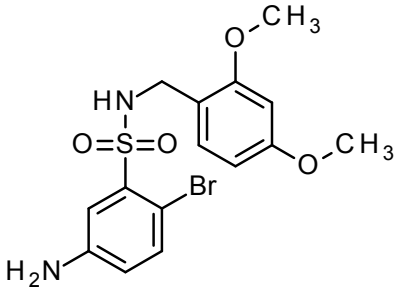
2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



Se disolvió cloruro de 2-bromo-5-nitrobencenosulfonilo (5,00 g, 16,6 mmol) en diclorometano (48 ml) y se añadió bicarbonato de sodio (2,80 g, 33,3 mmol), y luego se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,7 ml, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se cristalizó a partir de éter dietílico (5,57 g, 78 % de rendimiento).
LC-MS (Método B): Rt = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

Intermedio 73

5-amino-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida

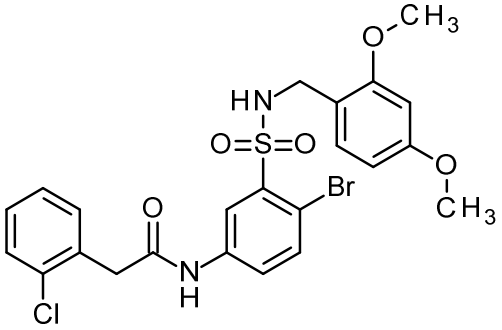


Se suspendió cloruro de amonio (3,52 g, 65,7 mmol) y polvo de hierro (3,67 g, 65,7 mmol) en agua (150 ml). Luego se añadió una solución de 2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (5,67 g, 13,1 mmol) en THF/metanol (1/1; 150 ml) y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se particionó en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (5,10 g, 96% de pureza, 97% de rendimiento)

LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 399 $[M-H]^-$

Intermedio 74

***N*-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida**



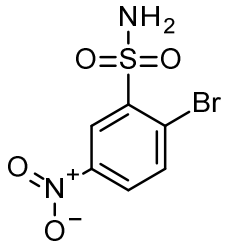
Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (5,00 g, 12,5 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (2,55 g, 15,0 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (11 ml, 62 mmol) y HATU (6,16 g, 16,2 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se

separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo/ hexano) para proporcionar el compuesto del título (5,70 g, 94% de pureza, 83 % de rendimiento)

LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min; MS (ESIneg): m/z = 551 $[M-H]^-$

Intermedio 75

2-bromo-5-nitrobencenosulfonamida

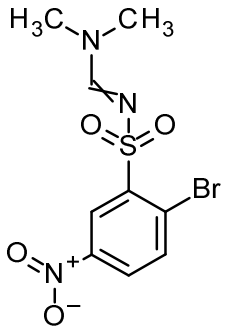


Se disolvió cloruro de 2-bromo-5-nitrobencenosulfonilo (20,0 g, 66,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió lentamente amoniaco acuoso (400 ml, 0,50 M, 200 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua tres veces. La suspensión se filtró (el sólido es el producto), y la fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se recristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar 16,4 g (93% de pureza, 88 % de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,45 min; MS (ESIpos): m/z = 281 $[M+H]^+$

Intermedio 76

2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobenocenosulfonamida

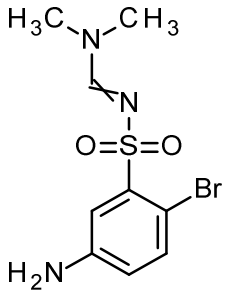


Se disolvió 2-bromo-5-nitrobencenosulfonamida (16,4 g, 58,3 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (15 ml, 120 mmol). La agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (19,2 g, 78% de pureza, 98% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Intermedio 77

5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida



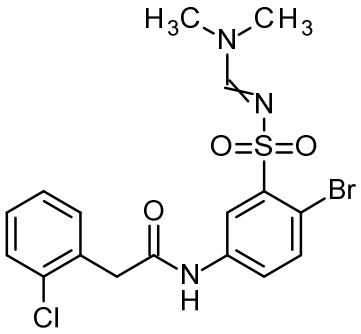
Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (12,7 g, 37,8 mmol) en metanol (170 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 1,61 g, 8,26 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó

sin purificación adicional en la siguiente etapa (5,5 g, 76% de pureza, 59% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 306 $[M+H]^+$

Intermedio 78

***N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida**



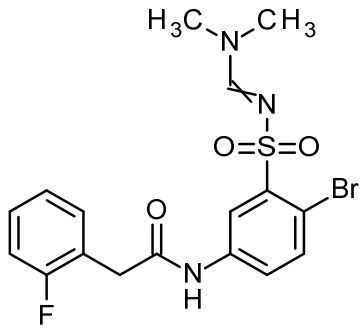
Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (4,85 g, 15,8 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (3,24 g, 19,0 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (13 ml, 79 mmol) y HATU (9,64 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 50 ºC. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se suspendió en diclorometano y se filtró, el disolvente se eliminó y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (15,7 g).

LC-MS (Método B): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

Este intermedio también puede usarse como la sal HCl.

Intermedio 79

***N*-(4-bromo-3-{(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida**

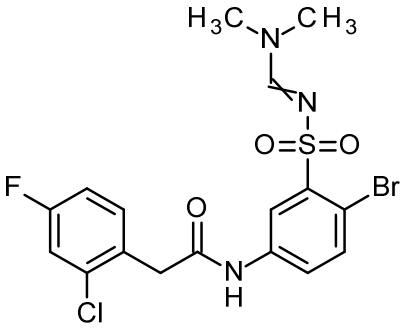


Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (1,00 g, 3,27 mmol) en DMF (21 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (604 mg, 3,92 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) y HATU (1,99 g, 5,23 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se suspendió en *terc*-butilmetiléter/hexano (1/1), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,17 g, 85% de pureza, 81 % de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

Intermedio 80

***N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida**

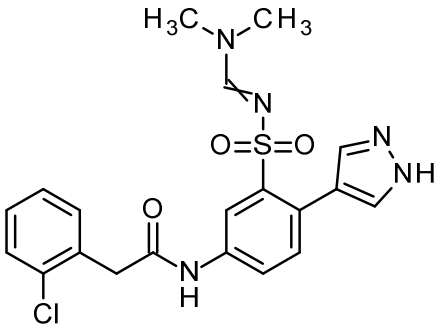


Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (1,00 g, 3,27 mmol) en DMF (21 ml) y se añadió ácido (2-cloro-4-

fluorofenil)acético (739 mg, 3,92 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) y HATU (1,99 g, 5,23 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se trituró en diclorometano y éter dietílico y se filtró. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,10 g, 82% de pureza, 71 % de rendimiento).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 474 $[M-H]^-$

Intermedio 81

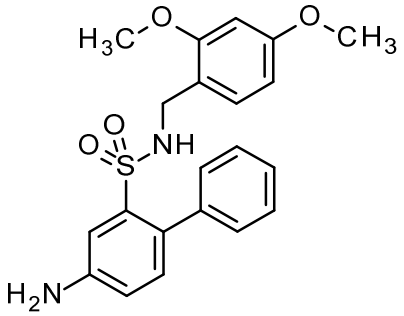
2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (1,30 g, 2,45 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml, 61 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con tolueno y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Intermedio 82

4-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (300 mg, 776 µmol) y ácido fenilborónico (113 mg, 931 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127 mg, 155 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego se añadió agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 260 mg (99% de pureza, 78 % de rendimiento).

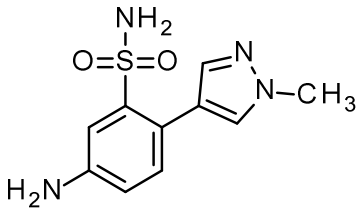
LC-MS (Método A): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (260 mg, 607 µmol) en THF (15 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 6,46 mg, 60,7 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (270 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 399 $[M+H]^+$

Intermedio 83

5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida



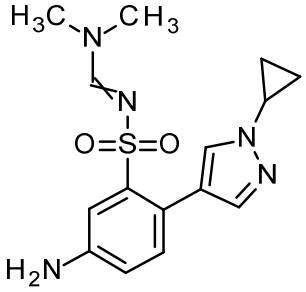
Se disolvió 2-bromo-5-nitrobencenosulfonamida (800 mg, 2,85 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,18 g, 5,69 mmol) en *n*-propanol (38 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 µmol), trifenilfosfina (37,3 mg, 142 µmol) y carbonato de potasio acuoso (4,3 ml, 2,0 M, 8,5 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (4bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (800 mg, 2,83 mmol) en THF (78 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 308 mg, 2,89 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,6 g).

LC-MS (Método B): Rt = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Intermedio 84

5-amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida (674 mg, 2,85 mmol) y 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,00 g, 4,27 mmol) en *n*-propanol (34 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (100 mg, 142 µmol) y trifenilfosfina (37,3 mg, 142 µmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (5,7 ml, 1,0 M, 5,7 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 3 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

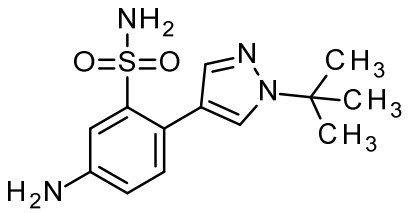
Se disolvió 2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (1,17 g, 3,79 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,0 ml, 7,6 mmol) en DMF (25 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (1,84 g, 5,06 mmol) en THF (30 ml) y el matraz se purgó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 53,9 g, 506 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,3 g, 53% de pureza, 75% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 334 $[M+H]^+$

Intermedio 85

5-amino-2-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida



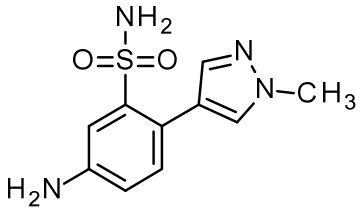
Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (200 mg, 686 µmol) y 1-*terc*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (206 mg, 823 µmol) en *n*-propanol (9,2 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (24,1 mg, 34,3 µmol), trifenilfosfina (8,99 mg, 34,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (860 µl, 2,0 M, 1,7 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(1-*terc*-butil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 771 µmol) en metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 83,6 mg, 786 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (230 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

Intermedio 86

5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

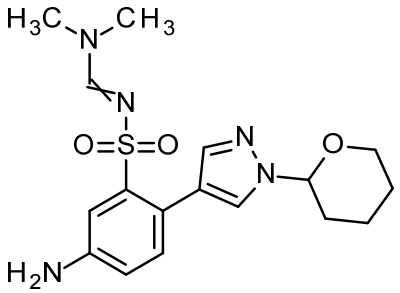


Se disolvió 2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (800 mg, 2,83 mmol) en metanol (100 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 308 mg, 2,89 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,59 g).

LC-MS (Método B): Rt = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

Intermedio 87

5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (2,0 g, 6,86 mmol) y 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (3,81 mg, 13,7 mmol) en *n*-propanol (92 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (241 mg, 342 µmol), trifenilfosfina (90 mg, 340 µmol) y carbonato de potasio acuoso (8,6 ml, 2,0 M, 17 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

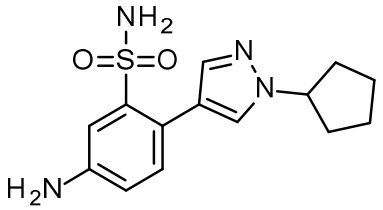
Se disolvió 5-nitro-2-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (3,00 g, 8,51 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (2,3 ml, 17 mmol) en DMF (29 ml) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió diclorometano y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (3,50 g, 8,59 mmol) en metanol (860 ml) y el matraz se enjuago con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 932 mg, 8,76 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente. Luego de 1 hora el matraz se evacuó tres veces y se enjuagó con hidrógeno. La agitación

continuó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (3,4 g).
LC-MS (Método A): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 378 $[M+H]^+$

Intermedio 88

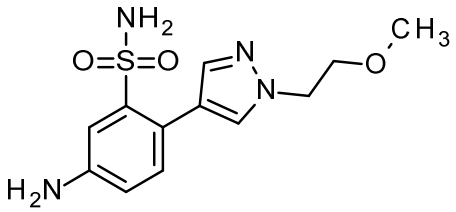
5-amino-2-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (989 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
Se disolvió 2-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (640 mg, 1,90 mmol) en metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 206 mg, 1,94 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (590 mg).
LC-MS (Método A): Rt = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Intermedio 89

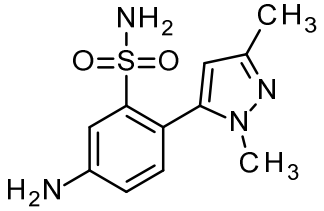
5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (951 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. La reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
Se disolvió 2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-nitrobencenosulfonamida (620 mg, 1,90 mmol) en metanol (50 ml) y el matraz se purgó con nitrógeno. Luego se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 206 mg, 1,94 mmol) y el matraz se evacuó y se llenó nuevamente con hidrógeno (1 bar). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (580 mg).
LC-MS (Método A): Rt = 0,59 min; MS (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$

Intermedio 90

5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)borónico (333 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol),

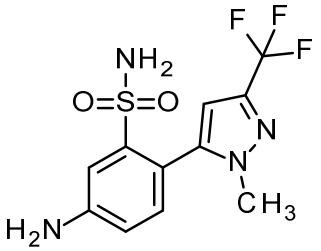
trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (4bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-nitrobencenosulfonamida (450 mg, 1,52 mmol) en metanol (33 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 165 mg, 1,55 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (435 mg).

LC-MS (Método B): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

Intermedio 91

5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]bencenosulfonamida



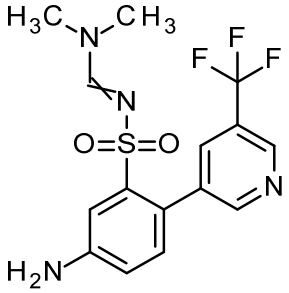
Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (1,04 g, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-5-nitrobenocensulfonamida (660 mg, 1,88 mmol) en metanol (190 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 375 mg, 1,92 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (600 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

Intermedio 92

5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

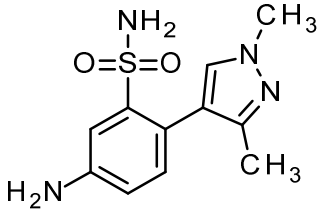


Se disolvió 5-amino-2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (300 mg, 980 µmol) y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (374 mg, 1,96 mmol) en DMF (27 ml) y se añadió trifenilfosfina (12,8 mg, 49,0 µmol) y fluoruro de potasio (14,2 mg, 245 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (34,5 mg, 49,0 µmol) seguido de solución acuosa de fosfato de potasio (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (365 mg).

LC-MS (Método B): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 373 $[M+H]^+$

Intermedio 93

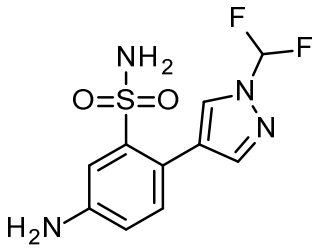
5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (837 mg, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y carbonato de potasio acuoso (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
Se disolvió 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (560 mg, 1,89 mmol) en metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 205 mg, 1,93 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (500 mg).
LC-MS (Método A): Rt = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 267 $[M+H]^+$

Intermedio 94

5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (800 mg, 2,3 mmol) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (700 mg, 2,87 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadió dicloruro de

bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (84 mg, 119 µmol) y trifenilfosfina (31 mg, 119 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (3,6 ml, 2,0 M, 7,2 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

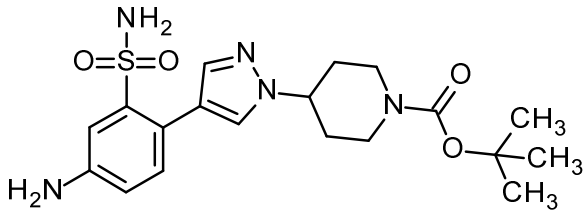
Se disolvió 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (2,16 g, 5,79 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 307 mg, 1,57 mmol). El matraz se evacuó tres veces y se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. De acuerdo con UPLC-MS, la reacción no se completó y se añadieron las mismas cantidades de platino sobre carbón y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas más. Luego, la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se llevó la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (670 mg, 1,95 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (25 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente diclorometano / acetato de etilo) y posterior purificación mediante HPLC ((Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar 53 mg (99% de pureza, 9 % de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,58 min; MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

Intermedio 95

4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



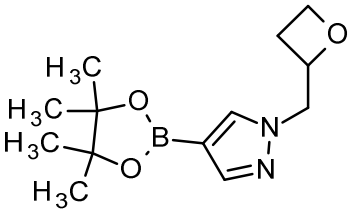
Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 857 µmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (485 mg, 1,29 mmol) en *n*-propanol (12 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (30,2 mg, 42,9 µmol), trifenilfosfina (11,2 mg, 42,9 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,1 ml, 2,0 M, 2,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 4-[4-(4-nitro-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 886 µmol) en tetrahidrofurano (89 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 96,1 mg, 904 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (380 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

Intermedio 96

1-(oxetan-2-ilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol

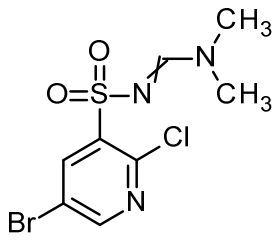


Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (500 mg, 2,58 mmol) en DMF (20,0 ml) y se añadió 2-(bromometil)oxetano (778 mg, 5,15 mmol) y carbonato de cesio (1,68 g, 5,15 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora

a 100 ºC en el microondas (0bar / 18W). La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El reactivo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (770 mg).
LC-MS (Método B): Rt = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

Intermedio 97

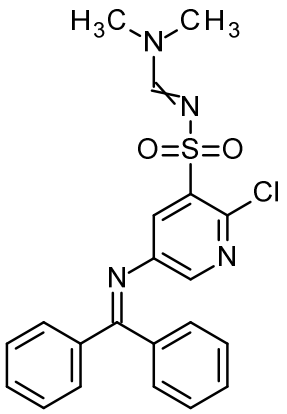
5-bromo-2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 5-bromo-2-cloropiridina-3-sulfonamida (3,86 g, 14,2 mmol) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,8 ml, 28 mmol) en DMF (40 ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió diclorometano y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (5,12 g).
LC-MS (Método B): Rt = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 326 $[M+H]^+$

Intermedio 98

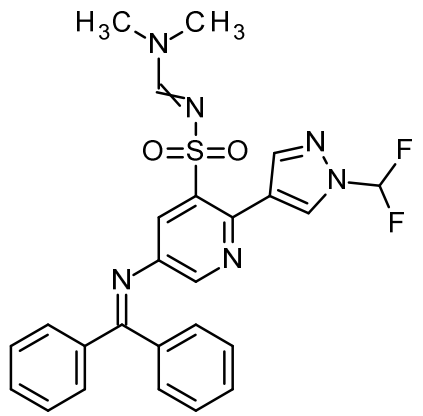
2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 5-bromo-2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida (5,00 g, 15,3 mmol), 1,1-difenilmetanimina (3,9 ml, 23 mmol), XantPhos (886 mg, 1,53 mmol) y acetato de paladio(II) (172 mg, 765 µmol) en dioxano (150 ml). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de cesio (15,0 g, 45,9 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora, Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mitad del crudo se usó sin purificación adicional y 3 g se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoniaco (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar 1,00 g (78% de pureza, 15 % de rendimiento basado en la cantidad total de material de partida)
LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Intermedio 99

2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenil-metilideno)amino]piridina-3-sulfonamida

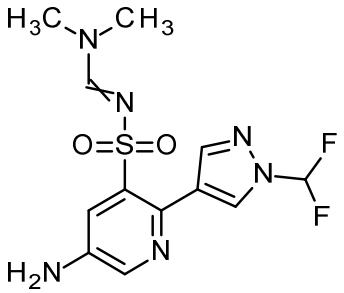


Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida (1,50 g, 3,51 mmol, en crudo) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1,71 g, 7,03 mmol) en *n*-propanol (30 ml)/ DMF (15 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (371 mg, 527 µmol), trifenilfosfina (225 mg, 0,85 mmol), fluoruro de potasio (408 mg, 7,03 mmol) y solución acuosa de fosfato de potasio (1,8 ml, 2,0 M, 3,5 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas (1bar / 30W). El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice recubierto de amoniaco (Biotage, hexano/ acetato de etilo) (1,54 g, 65% de pureza, 86% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Intermedio 100

5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

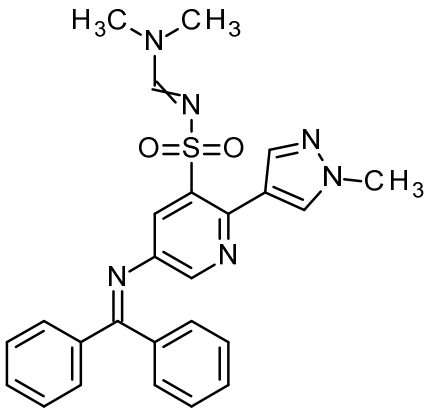


Se disolvió 2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida (1,54 g, 3,03 mmol) en dioxano (15 ml) y se añadió HCl acuoso (2,0 ml, 3,0 M, 6,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (2,45 g).

LC-MS (Método B): Rt = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 345 $[M+H]^+$

Intermedio 101

***N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida**

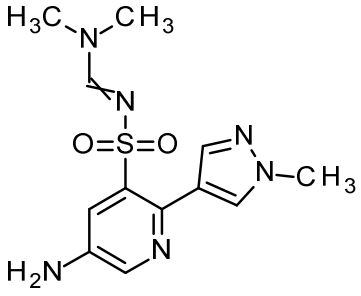


Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida (350 mg, 820 µmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (341 mg, 1,64 mmol) y fluoruro de potasio (143 mg, 2,46 mmol) en DMF seca y desgasificada (15 ml) y la solución se purgó

nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (251 mg, 492 µmol). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 ºC. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (450 mg).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

Intermedio 102

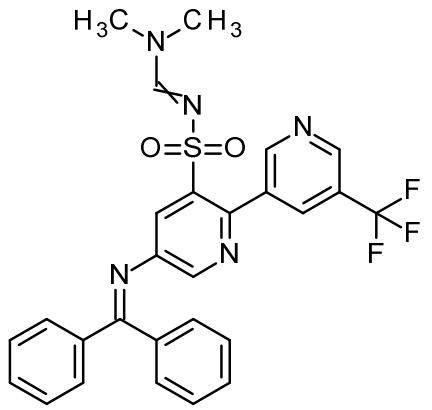
5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida



Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida (430 mg, 910 µmol) en dioxano (16,0 ml), se añadió HCl acuoso (610 µl, 3,0 M, 1,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (500 mg).
LC-MS (Método B): Rt = 0,52 min; MS (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Intermedio 103

***N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida**

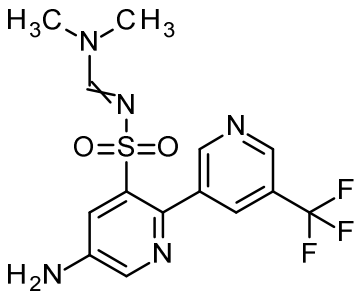


Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida (150 mg, 351 µmol) y ácido [5-(trifluorometil)piridina-3-il]borónico (80,5 mg, 422 µmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,4 mg, 17,6 µmol), trifenilfosfina (4,61 mg, 17,6 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en DMF (10 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (140 µl, 1,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (260 mg).

LC-MS (Método B): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

Intermedio 104

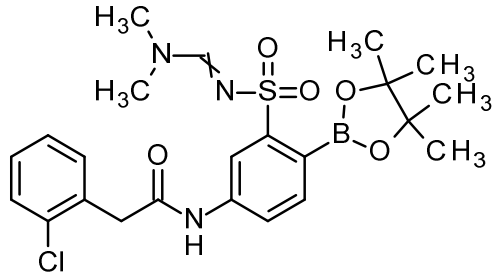
5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida



Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida (230 mg, 428 µmol) en dioxano (20 ml), se añadió HCl acuoso (290 µl, 3,0 M, 860 µmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional la siguiente etapa (250 mg).
LC-MS (Método B): Rt = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Intermedio 105

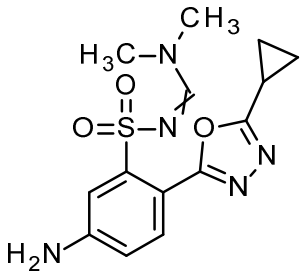
2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (346 mg, 1,4 mmol) y CataXCium A Pre Cat (20,0 mg, 27,2 µmol) en metanol (10 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (237 µl, 1,4 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción se agitó durante 2 horas a 50 ºC. La solución se usó sin modificaciones en la siguiente etapa.
La reacción se realizó múltiples veces solo en esa escala.
LC-MS (Método B): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

Intermedio 106

5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-bencenosulfonamida



Se disolvió ácido 2-bromo-4-nitrobenzoico (1,50 g, 6,10 mmol) en DMF (50 ml) y se añadió ciclopropancarbohidrazida (671 mg, 6,71 mmol), HATU (2,78 g, 7,32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,3 ml, 30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (7,9 g).

Se disolvió 2-bromo-*N*'-(ciclopropilcarbonil)-4-nitrobenzohidrazida (7,87 g, 24,0 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (8,4 ml, 48 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (4,57 g, 24,0 mmol) en forma sucesiva. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió la misma cantidad de reactivo y la agitación continuó durante 2 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en acetato de etilo. Luego de lavar con agua, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman. El crudo se purificó sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 1,35 g (85% de pureza, 18 % de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(2-bromo-4-nitrofenil)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (1,00 g, 3,22 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) y se añadió XantPhos (93,3 mg, 161 µmol), complejo de dipaladio-tris(dibencilidenacetona)cloroformo (CAS 52522-40-4) (167 mg, 161 µmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,4 mmol). La reacción se

calentó a 100 ºC y se añadió una solución de fenilmetanetiol (360 µl, 3,1 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). La agitación continuó durante 1 hora a 100 ºC. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,42 g).

Se disolvió 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol (1,42 g, 4,02 mmol) en ácido acético (40 ml), se añadió *N*-clorosuccinimida (1,61 g, 12,1 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (1,96 g).

Se añadió cloruro de 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobenocensulfonilo (1,96 g, 5,94 mmol) a una solución de amoniaco en 1,4-dioxano (0,5 M, 300 ml) y la agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se volvió a disolver en 1,4-dioxano (100 ml) y se trató con solución concentrada de amoniaco hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se suspendió en 1,4-dioxano y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró y se obtuvo el producto puro después de purificación mediante HPLC (tres veces, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 3,6 g (194%, 43% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 311 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobenocensulfonamida (3,60 g, 11,6 mmol) en DMF (40 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (3,1 ml, 23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo el compuesto puro después de la cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) (0,4 g, 99% de pureza, 9% de rendimiento).

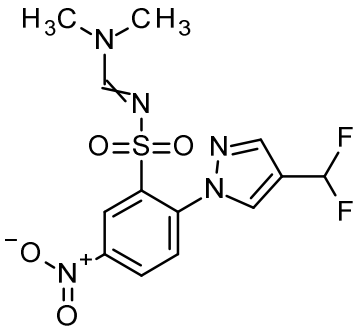
LC-MS (Método B): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,09 mmol) en THF (200 ml) y se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 214 mg, 109 µmol). El matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. LC-MS indicó reacción incompleta. La mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en etanol (200 ml) y se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 214 mg, 109 µmol). El matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar) y la reacción se agitó durante 3 horas. Luego se añadió más catalizador (214 mg, 109 µmol) y la agitación continuó durante otras 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (260 mg, 85% de pureza, 70% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 336 $[M+H]^+$

Intermedio 107

2-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-bencenosulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (2,02 g, 6,94 mmol) y 1-(1*H*-pirazol-4-il)etanona (1,00 g, 10,4 mmol) en acetonitrilo, se añadió carbonato de potasio en polvo (2,88 g, 20,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante la noche. Luego, se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío.

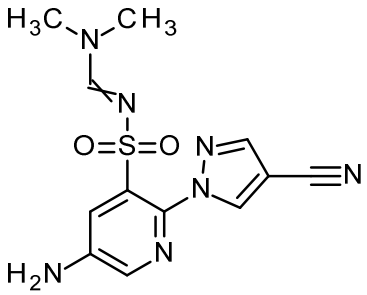
Como el grupo de protección se perdió en parte, se volvió a disolver en DMF (6,6 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,882 g, 7,4 mmol). Se agitó durante la noche, se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 1,3 g de *N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(3-formil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida en crudo.

Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor®; 3,09 ml de solución en tolueno 2,7 M, 8,34 mmol) al material crudo de la etapa previa (1,03 g, 2,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 ºC. Se añadió acetato de etilo y solución acuosa de carbonato de potasio 2M para la extracción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía (instantánea) en un sistema Biotage condujo al compuesto del título (600 mg, 1,61 mmol, 24 % de rendimiento durante 3 etapas, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 374 $[M+H]^+$

Intermedio 108

5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida (480 mg, 1,12 mmol) en DMSO (14 ml). Se añadió 1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (209 mg, 2,25 mmol), ioduro de potasio (187 mg, 1,12 mmol) y fosfato de potasio (358 mg, 1,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego se concentró a vacío, se extrajo con

diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío.

Debido a la desprotección parcial, el material se volvió a disolver en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,4 ml). Luego se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío.

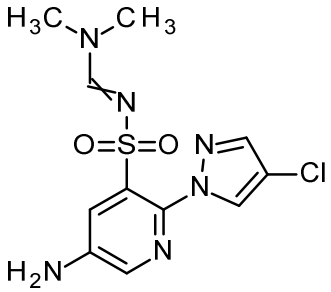
LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min, MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

El compuesto de la etapa previa se disolvió en dioxano (2,5 ml) y se añadió HCl en dioxano 2M (1,18 ml, 2,36 mmol), seguido de agitación durante la noche. Se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (110 mg) que se usó sin purificación adicional las siguientes etapas.

LC-MS (Método A): Rt = 0,58 min, MS (ESIpos): m/z = 320 $[M+H]^+$

Intermedio 109

5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadió 4-cloro-1*H*-pirazol (480 mg, 4,69 mmol), ioduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío.

Debido a la desprotección parcial, el material se volvió a disolver en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La agitación durante la noche resultó en un precipitado que se eliminó mediante filtración (229 mg de 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida). El filtrado se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío para proporcionar 2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida en crudo (549 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 1,31 min, MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

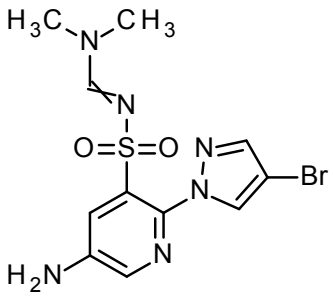
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,80 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,64 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H).

El material puro (229 mg) de la etapa previa se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se añadió HCl en dioxano 2M (1,00 ml, 2,00 mmol), seguido de agitación durante la noche. Se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (200 mg) que se usó sin purificación adicional las siguientes etapas.

LC-MS (Método A): Rt = 0,71 min, MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

Intermedio 110

5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadió 4-bromo-1*H*-

pirazol (689 mg, 4,69 mmol), ioduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío.

Debido a la desprotección parcial, el material se volvió a disolver en DMF (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La agitación durante la noche resultó en un precipitado que se eliminó mediante filtración (213 mg de 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida). El filtrado se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío para proporcionar 2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida en crudo (758 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 1,32 min, MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

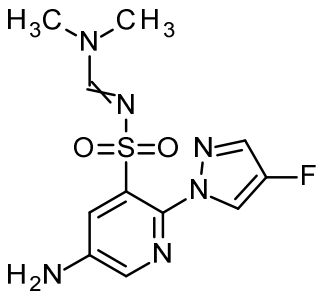
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,79 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 3H), 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,79 - 7,83 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H).

El material puro (213 mg) de la etapa previa se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se añadió HCl en dioxano 2M (1,00 ml, 2,00 mmol), seguido de agitación durante la noche. Se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (168 mg) que se usó sin purificación adicional las siguientes etapas.

LC-MS (Método A): Rt = 0,73 min, MS (ESIpos): m/z = 373/375 $[M+H]^+$

Intermedio 111

5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]piridina-3-sulfonamida (1,00 g, 2,34 mmol) en DMSO (18 ml). Se añadió 4-fluoro-1*H*-pirazol (403 mg, 4,69 mmol), ioduro de potasio (389 mg, 2,34 mmol) y fosfato de potasio (746 mg, 3,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío.

Debido a la desprotección parcial, el material se volvió a disolver en dimetilformamida (2 ml) y se agitó durante la noche con 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con diclorometano/agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a vacío para proporcionar *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-[(difenilmetileno)amino]-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida en crudo (723 mg).

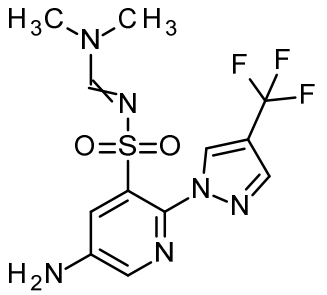
LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min, MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

El material crudo (723 mg) de la etapa previa se disolvió en dioxano (4,0 ml) y se añadió HCl 2 M en dioxano (3,00 ml, 6,00 mmol), seguido de agitación durante la noche. Se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (455 mg) que se usó sin purificación adicional las siguientes etapas.

LC-MS (Método A): Rt = 0,62 min, MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

Intermedio 112

5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-piridina-3-sulfonamida



La reacción se llevó a cabo tres veces a una escala de 1g. Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida (3,00 g, 7,03 mmol) y 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (1,43 g, 10,5 mmol) en DMSO (110 ml, 1,6 mol) y se añadió ioduro de potasio (583 mg, 3,51 mmol) y fosfato de potasio (2,24 g, 10,5 mmol). La reacción se calentó durante 5 horas en el microondas a 100°C. Luego, el sólido se eliminó por filtración y al filtrado se le añadió acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para proporcionar 15,7 g (424 % de rendimiento).

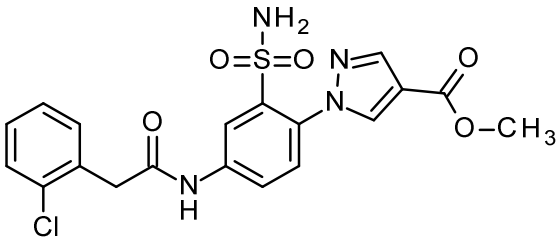
LC-MS (Método A): Rt = 1,40 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Se disolvió 5-[(difenilmetilideno)amino]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (3,50 g, 7,42 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió HCl (4,9 ml, 3,0 M, 15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre acetato de etilo y agua. Luego, la fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en acetonitrilo y agua y se liofilizó durante la noche.

LC-MS (Método B): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

Intermedio 113

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo

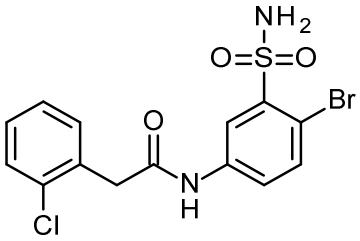


De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (2,04 g, 5,29 mmol), 1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 7,93 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (10,5 g, 6,16 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante cristalización a partir de hexano/acetato de etilo (2/1) (1,10 g, 2,45 mmol, 46 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

Intermedio 114

***N*-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se disolvió 3-aminobencenosulfonamida (70,0 g, 406 mmol) en dimetilformamida (540 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió una solución de *N*-bromosuccinimida (76,0 g, 427 mmol) en dimetilformamida (300 ml) durante 1,5 horas. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y se lavó varias veces con agua (250 ml) y solución de salmuera (300 ml). Las fases acuosas se volvieron a extraer dos veces con acetato de etilo y todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 141 g de 5-amino-2-bromobencenosulfonamida en crudo.

LC-MS (Método A): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 251/253 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 5,71 (s, 2H), 6,60 (dd, 1H), 7,25 - 7,24 (br s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H).

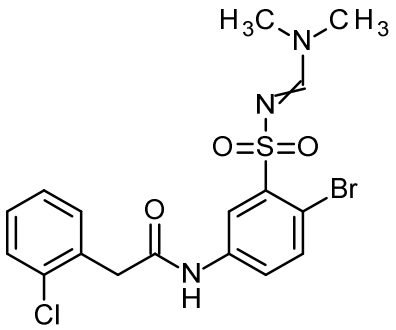
Parte de 5-amino-2-bromobencenosulfonamida en crudo de la etapa previa (54,3 g) y ácido (2-clorofenil)acético (38,8 g, 0,23 mmol) se suspendieron en dimetilformamida (1000 ml) y se enfriaron a 0 ºC. Lentamente, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (83,9 g, 0,65 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU, 90,5 g, 0,24 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 ºC. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se extrajo con acetato de etilo (1250 ml), se lavó con solución de hidróxido de sodio 1M (500 ml) y dos veces con agua (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Este producto crudo (66 g) se suspendió en diclorometano (350 ml) y se agitó en un baño ultrasónico, dando como resultado un precipitado blanco del compuesto del título que se eliminó por filtración y se secó en un horno de secado (25,0 g, 61,9 mmol, 40% durante 2 etapas, 96% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 403/405 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (s, 2H), 7,70 - 7,78 (m, 2H), 8,34 - 8,38 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Intermedio 115

***N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (25,0 g, 61,9 mmol) en dimetilformamida (320 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (14,6 g, 119 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo (80 ml). En estas condiciones, el compuesto del título se disolvió y se recristalizó al enfriar con hielo. Este precipitado se eliminó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para proporcionar el compuesto puro del título (25,8 g, 56,2 mmol, 97% de pureza, 91% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 458/460 $[M+H]^+$

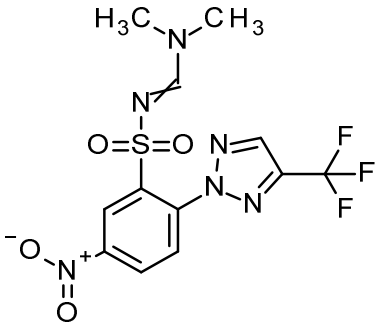
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,93 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,28 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Intermedio 116 e Intermedio 117

Se disolvió Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (409 mg, 0,45 mmol) y 2-di-*terc*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (Tetrametil-di-tBuXPhos, 215 mg, 0,45 mmol) en tolueno (12 ml) y se evacuó y se enjuagó con argón tres veces. La mezcla se calentó a 120 ºC (dando como resultado un color parduzco) y se añadió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (3,00 g, 8,92 mmol) y 4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol (2,08 g, 15,2 mmol), luego se añadió fosfato de potasio (3,79 g, 17,9 mmol) y se agitó a 20 ºC durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Para volver a proteger el compuesto diana, el crudo se volvió a disolver en dimetilformamida (9 ml) y se añadió 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (1,5 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con diclorometano/agua. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La cromatografía en un sistema Biotage Isolera permitió purificar y separar los dos compuestos del título.

Intermedio 116

N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida



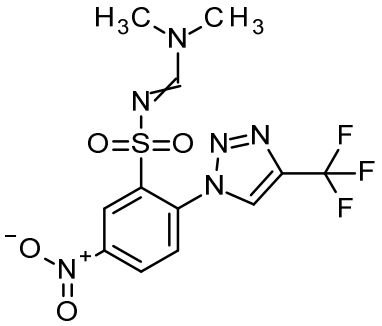
193 mg, 0,492 mmol, 6 % de rendimiento, 90 % de pureza

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,87 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

Intermedio 117

N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida



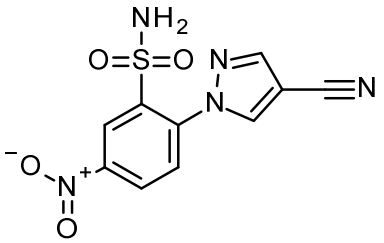
180 mg, 0,459 mmol, 5 % de rendimiento, 90 % de pureza

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,80 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,35 (d, 1H).

Intermedio 118

2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida



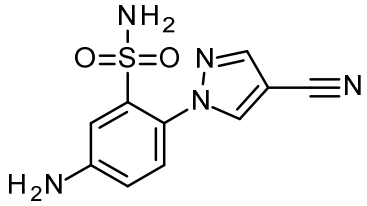
Se disolvió 2-cloro-5-nitrobenocensulfonamida (250 mg, 1,06 mmol) en acetonitrilo (10 ml), luego se añadió 1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (148 mg, 1,59 mmol) y carbonato de potasio en polvo fino (438 mg, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 ºC. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano y agua y la fase orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) proporcionó el compuesto del título (128 mg, 0,436 mmol, 41 % de rendimiento, 70 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 294 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 7,94 (br d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,04 (d, 1H).

Intermedio 119

5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida



Se disolvió 2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida (128 mg, 0,44 mmol) en metanol (17 ml) y dioxano (3 ml). El matraz se evacuó y se enjuagó con nitrógeno, seguido de la adición de paladio sobre carbono (13 mg, 10% de carga). Se evacuó nuevamente y se enjuagó con hidrógeno, seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas a temperatura ambiente. El hidrógeno se eliminó, el catalizador se separó por filtración y el

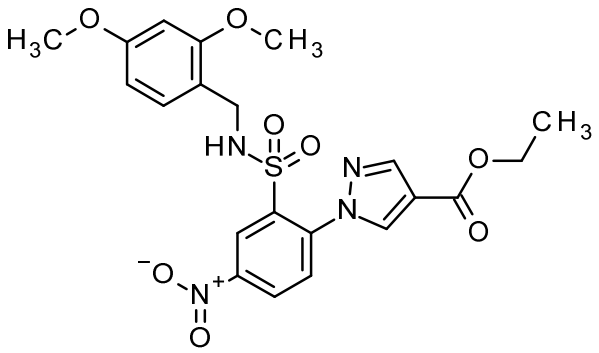
material filtrado se concentró a vacío. Se volvió a disolver en diclorometano y se concentró nuevamente a vacío para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 0,308 mmol, 70 % de rendimiento, 79% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,46 min; MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 6,06 (s, 2H), 6,77 (dd, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 4H), 8,23 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Intermedio 120

1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo



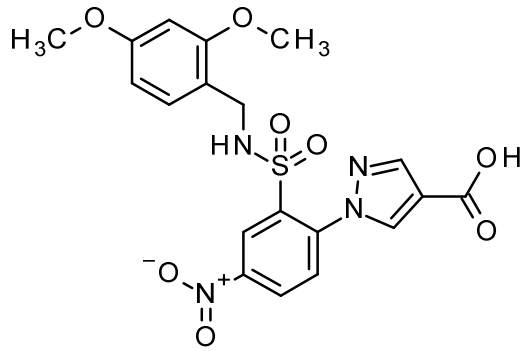
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (5 g, 12,9 mmol) en acetonitrilo (250 ml) se añadió 1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (2,72 g, 19,4 mmol, CAS-RN 37622-90-5) y carbonato de potasio en polvo (5,36 g, 38,8 mmol) y se calentó durante 19 horas a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida condujo al compuesto del título que se usó sin purificación adicional (7,8 g, 98% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,30 (t, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 6,17 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

Intermedio 121

ácido 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazolo-4-carboxílico



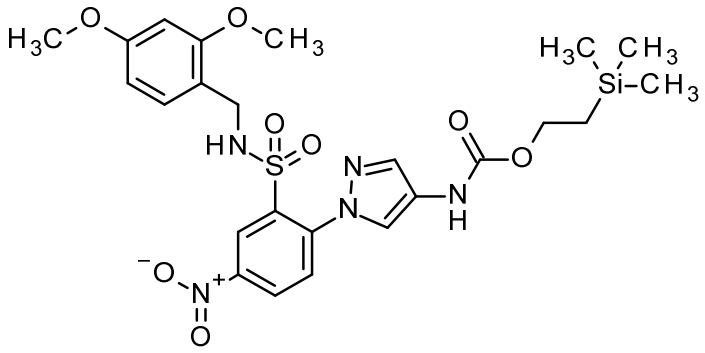
A una solución de 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (7,8 g, 12,9 mmol, 80% de pureza) en tetrahidrofurano (129 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,55 g, 64,6 mmol) en agua (11,6 ml) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el crudo se suspendió en agua (15 ml), y se acidificó hasta un pH de 5 usando HCl acuoso (55 ml, 1,0 M). La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró. El precipitado se secó a 50 ºC a vacío (5,7 g, 91% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,50 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,16 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 12,82 (br s, 1H).

Intermedio 122

(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



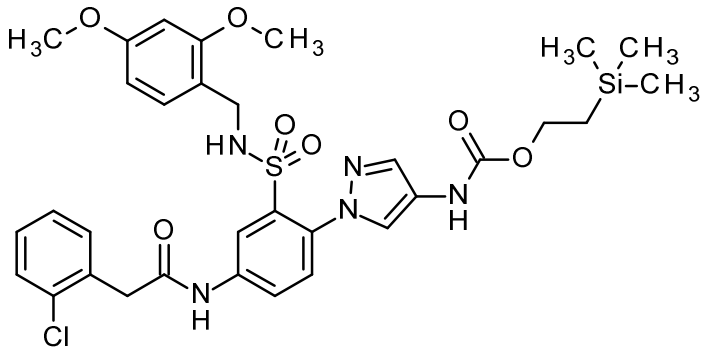
A una solución de ácido 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazolo-4-carboxílico (5,7 g, 11,7 mmol, 95% de pureza) y trietilamina (2,45 ml, 17,6 mmol) en dioxano (59 ml) se añadió fosforazidato de difenilo (6,45 g, 23,4 mmol), y la solución se calentó a 50 ºC durante 75 minutos. Luego, se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (8,39 ml, 58,5 mmol), y la mezcla se agitó a 100 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera. La fase orgánica se secó usando un filtro Whatman y se evaporó a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título (6,5 g, 86% de rendimiento, 89% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,46 min; MS (ESIpos): m/z = 578 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,07 (s, 9H), 1,03 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,18 (d, 2H), 4,21 (m, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H).

Intermedio 123

[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



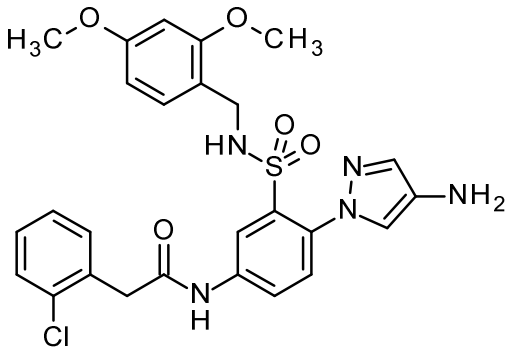
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (11,1 g, 50,3 mmol) a una solución de (1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (6,5 g, 89% de pureza, 10,1 mmol) en dioxano (129 ml), luego se agitó durante 4 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%, luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a vacío para proporcionar 5,5 g de (1-{4-amino-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (5,5 g) se disolvió en DMF (154 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (2,74 g, 16,1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,6 ml, 32,1 mmol) y HATU (6,11 g, 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (10,55 g, 50% de pureza, 75% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,49 min; MS (ESIpos): m/z = 700 $[M+H]^+$

Intermedio 124

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



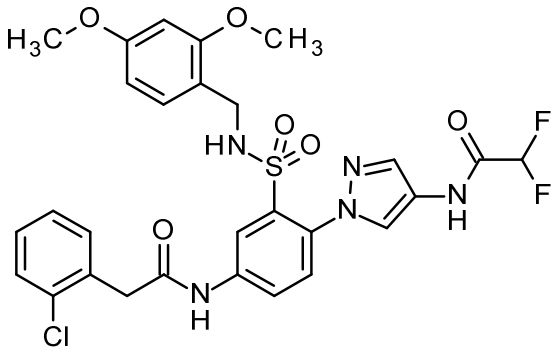
A una solución de [1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (10,55 g, 7,53 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M (15,1 ml, 15,1 mmol), y la mezcla se calentó durante 2,5 horas a 50 ºC. Se añadió más solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano 1 M (3,77 ml, 3,77 mmol) y el calentamiento continuó a 50 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración presión reducida produjo el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (2,9 g, 55% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,56 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Intermedio 125

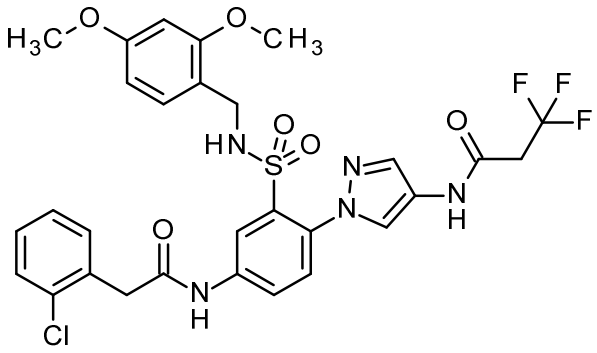
***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida**



Se disolvió *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 360 µmol) en DMF (6,9 ml), y se añadió ácido difluoroacético (45,4 µl, 719 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (251 µl, 1,44 mmol) y HATU (274 mg, 719 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (251 mg) que se usó sin purificación adicional.
LC-MS (Método B): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 634 $[M+H]^+$

Intermedio 126

***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida**



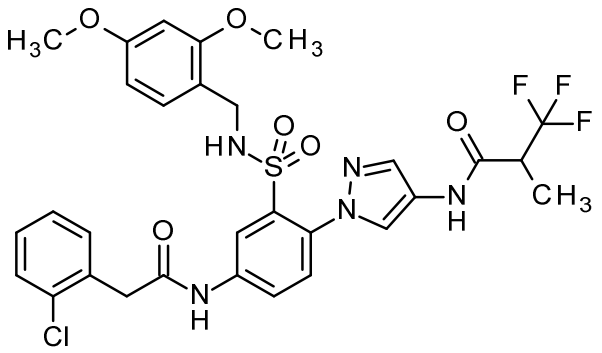
Una mezcla de *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 288 µmol, 80% de pureza), *N,N*-diisopropiletilamina (150 µl, 863 µmol), y cloruro de 3,3,3-

trifluoropropanoilo (35,6 µl, 345 µmol) en THF (400 µL) se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (285 mg) que se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método B): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 666 $[M+H]^+$

Intermedio 127

(±)-*N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida

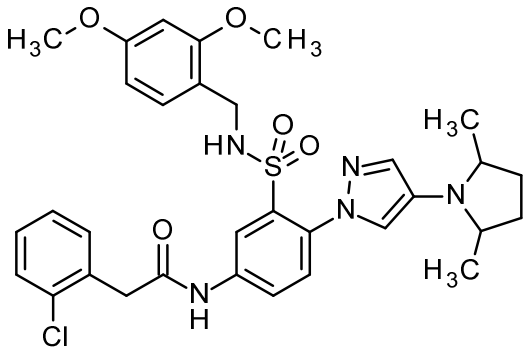


Una mezcla de *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (216 mg, 350 µmol, 90% de pureza), *N,N*-diisopropiletilamina (305 µl, 1,75 mmol), y cloruro de (±)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoilo (112 mg, 700 µmol) se combinó a 0ºC y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto crudo del título (327 mg) que se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método A): Rt = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 680 $[M+H]^+$

Intermedio 128

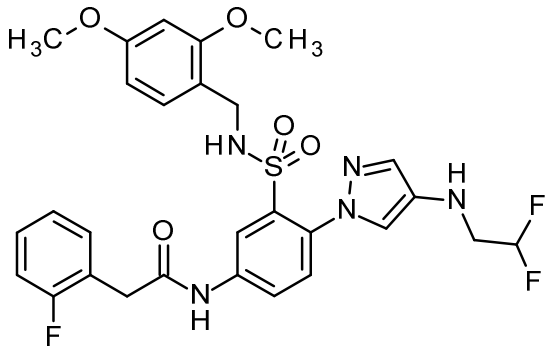
2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)



A una solución de *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (400 mg, 575 µmol, 80% de pureza) en acetonitrilo (10 ml) se añadió 2,5-dibromohexano (107 µl, 691 µmol, CAS-RN 24774-58-1) y carbonato de potasio en polvo (191 mg, 1,38 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 días a 90 ºC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración a presión reducida condujo al compuesto crudo del título (531 mg) como una mezcla de estereoisómeros que se usó sin purificación adicional.
LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min y 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$ cada uno.

Intermedio 129

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



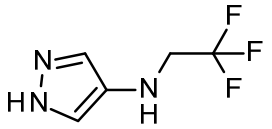
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (621 mg, 2,75 mmol) a una solución de 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (274 mg, 551 µmol) en dioxano (7,1 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 114 mg de 5-amino-2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-*N*-(2,4-dimetoxi-bencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (230 mg) se disolvió en DMF (10 ml), seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (114 mg, 738 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (343 µl, 1,97 mmol) y HATU (281 mg, 738 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (426 mg, 60% de pureza, 77% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 604 $[M+H]^+$

Intermedio 130

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



A una solución de 1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 95% de pureza, 3,43 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (741 µl, 5,1 mmol, CAS-RN 6226-25-1), carbonato de potasio en polvo (1,06 g, 7,65 mmol), y trietilamina (720 µl, 5,1 mmol). La mezcla se calentó a 90 ºC durante 4 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para el procesamiento, se filtró, y el sólido se enjuagó con acetato de etilo. La concentración del filtrado a vacío seguida de cromatografía instantánea

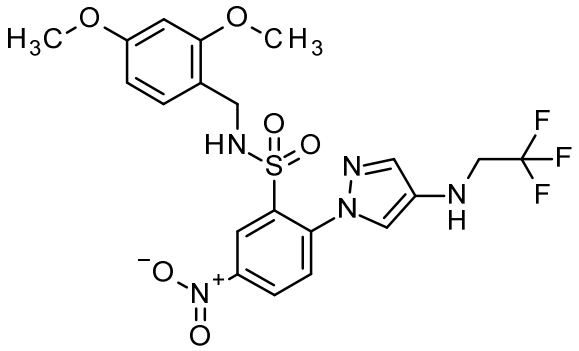
proporcionó el compuesto del título (435 mg, 73% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 166 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,62 (qd, 2H), 5,06 (t, 1H), 7,13 (s, 2H), 12,12 (s, 1H).

Intermedio 131

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencenosulfonamida**



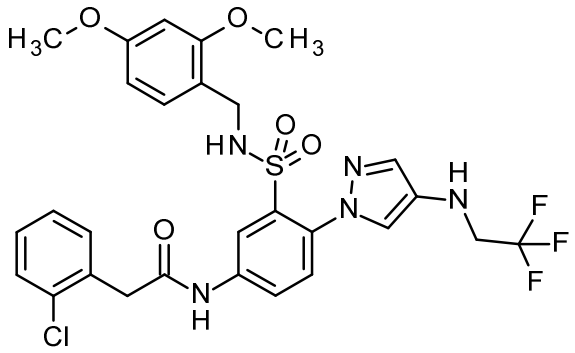
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (371 mg, 911 µmol) en acetonitrilo (9,6 ml) se añadió *N*-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina (430 mg, 1,82 mmol) y carbonato de potasio en polvo (377 mg, 2,73 mmol) y se irradió durante 12 horas a 120 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (345 mg, 55% de rendimiento, 75% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,38 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,81 (qd, 2H), 4,16 (d, 2H), 5,80 (t, 1H), 6,08 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,38 (dd, 1H).

Intermedio 132

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



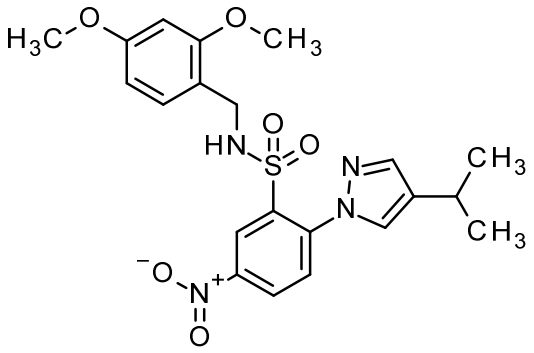
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (558 mg, 2,47 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencenosulfonamida (340 mg, 495 µmol, 75% de pureza) en dioxano (6,3 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 320 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (315 mg) se disolvió en DMF (8,2 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (116 mg, 681 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (316 µl, 1,82 mmol) y HATU (259 mg, 681 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (528 mg, 55% de pureza, 92% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 638 $[M+H]^+$

Intermedio 133

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



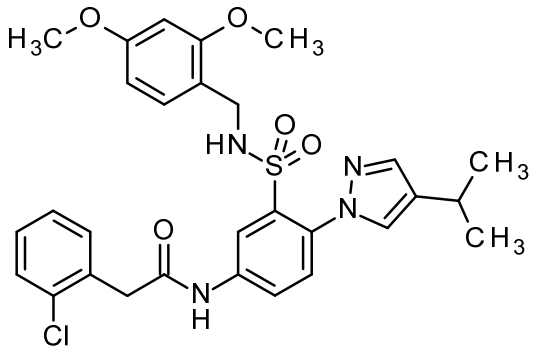
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,0 g, 2,59 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se añadió clorhidrato de 4-isopropil-1*H*-pirazol (568 mg, 3,88 mmol, CAS-RN 1390654-61-1) y carbonato de potasio en polvo (1,43 g, 10,3 mmol). La mezcla se irradió durante la noche a 120 ºC y durante otra noche a 130 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (646 mg, 49% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (d, 6H), 2,89 (sept, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H).

Intermedio 134

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



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,42 g, 6,29 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-5-

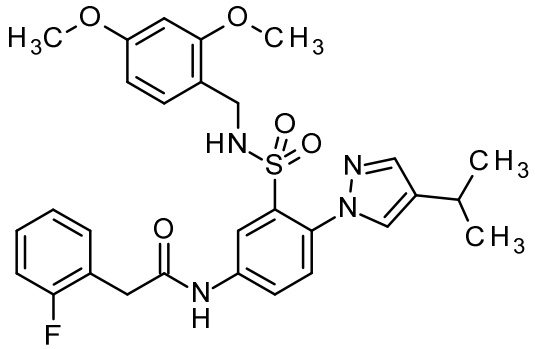
nitrobencenosulfonamida (644 mg, 1,26 mmol, 90% de pureza) en dioxano (16 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 443 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (220 mg) se disolvió en DMF (5 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (124 mg, 728 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (338 µl, 1,94 mmol) y HATU (277 mg, 728 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (410 mg, 65% de pureza, 73% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Intermedio 135

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



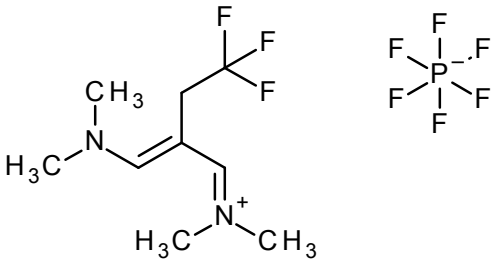
Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida en crudo (220 mg) en DMF (5 ml), luego se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (112 mg, 728 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (338 µl,

1,94 mmol) y HATU (277 mg, 728 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (407 mg, 65% de pureza, 74% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,40 min; MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

Intermedio 136

hexafluorofosfato de 2-[(dimetilamino)metileno]-4,4,4-trifluoro-*N,N*-dimetilbutan-1-iminio



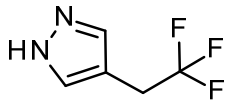
A una solución de ácido 4,4,4-trifluorobutanoico (5,0 g, 35,2 mmol, CAS-RN 406-93-9) en DMF (17,5 ml), a 50 ºC se añadió por goteo tricloruro fosfórico (3,28 ml, 35,2 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 70 ºC, la solución se enfrió a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción y NaOH 5N (12,7 ml, 63,3 mmol) se añadieron simultáneamente durante 30 minutos a una mezcla de ácido hexafluorofosfórico al 55% (6,1 ml, 38,0 mol) y NaOH 5N (14,1 ml) en agua (46 ml) manteniendo la temperatura a <10 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 ºC y se eliminó por filtración. El sólido amarillo se lavó con agua, luego se secó a vacío a <40 ºC para proporcionar el compuesto del título (545 mg, 4% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,56 min; MS (ESIpos): m/z = 209 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,30 (s, 12H), 3,62 (q, 2H), 7,72 (s, 2H).

Intermedio 137

4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol



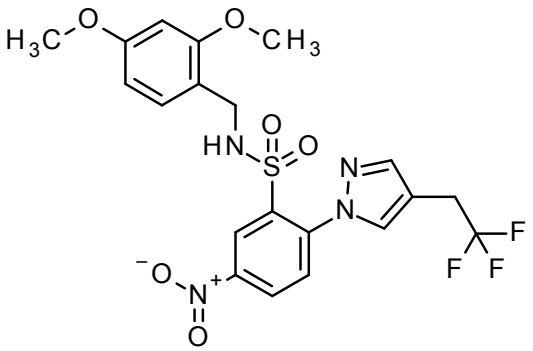
Se añadió por goteo monohidrato de hidrazina (82 mg, 1,69 mmol) a una solución agitada de hexafluorofosfato de 2-[(dimetilamino)metileno]-4,4,4-trifluoro-*N,N*-dimetilbutan-1-iminio (543 mg, 1,53 mmol) en metanol (7,5 ml). La solución resultante se sometió a reflujo durante 90 minutos, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (378 µl) y se continuó el calentamiento a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se recogió en agua y se ajustó a pH 10 con NaOH 2M (3 ml). El producto se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (226 mg, 88% de rendimiento, 90% de pureza) que se usó sin purificación adicional.

LC-MS (Método B): Rt = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 151 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,48 (q, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 12,85 (s, 1H).

Intermedio 138

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida**



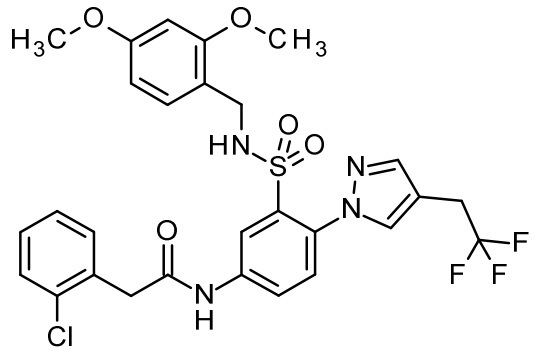
A una solución de 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (417 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (17 ml) se añadió 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol (270 mg, 1,62 mmol, 90% de pureza) y carbonato de potasio en polvo (447 mg, 3,24 mmol). La mezcla se irradió durante 195 minutos a 120 ºC en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron usando un filtro Whatman. La concentración presión reducida produjo el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (185 mg, 29% de rendimiento, 85% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,46 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,65 (q, 1H), 4,16 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H).

Intermedio 139

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



Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (344 mg, 1,53 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (180 mg, 306 µmol, 85% de pureza) en dioxano (3,9 ml) y se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se lavaron con salmuera, se secaron usando un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 196 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-

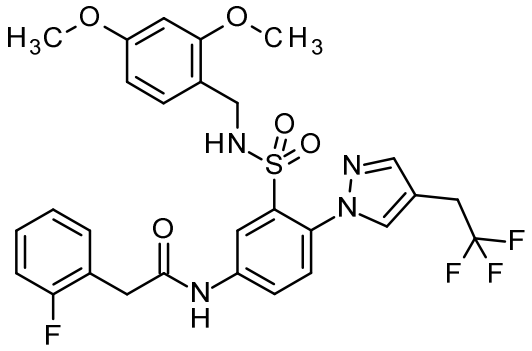
1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (145 mg) se disolvió en DMF (6 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (63 mg, 371 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (215 µl, 1,24 mmol) y HATU (141 mg, 371 µmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (220 mg, 85% de pureza, 98% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 623 $[M+H]^+$

Intermedio 140

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

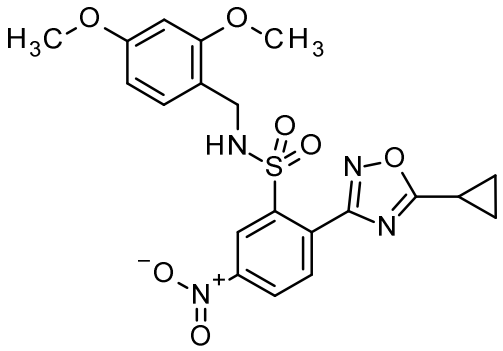


Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida en crudo (89 mg) en DMF (4 ml), luego se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (117 mg, 760 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (165 µl, 950 µmol) y HATU (217 mg, 570 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar

el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (136 mg, 85% de pureza, 98% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 607 $[M+H]^+$

Intermedio 141

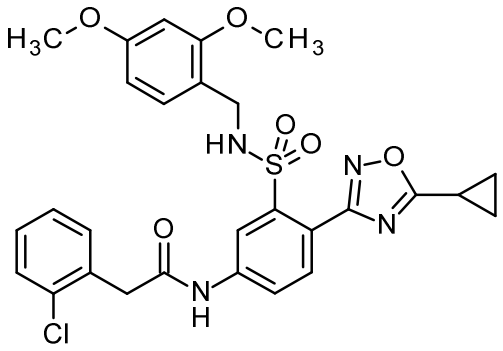
2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



Se agitó 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-*N*'-hidroxi-4-nitrobencenocarboximidamida (84 mg, 205 µmol) con anhídrido ciclopropanocarboxílico (51 µl, 450 µmol) en tolueno (4,2 ml) a reflujo durante la noche. Se añadió más anhídrido ciclopropanocarboxílico (27 µl, 225 µmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman, y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (60 mg, 48% de rendimiento, 75% de pureza).
LC-MS (Método B): Rt = 1,32 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $(M–H)^–$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,19 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,16 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H).

Intermedio 142

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



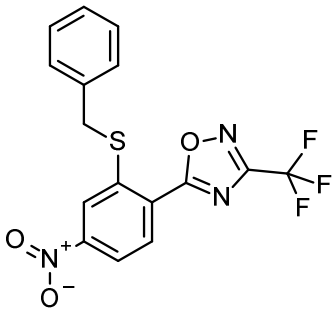
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (252 mg, 1,12 mmol) a una solución de 2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (103 mg, 224 µmol) en dioxano (2,9 ml), luego se agitó durante 4 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se extrajo con salmuera. La fase orgánica se filtró sobre Celite, se secó sobre un filtro Whatman y se concentró a vacío para proporcionar 118 mg de 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (118 mg) se disolvió en DMF (4,4 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (76,4 mg, 448 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (156 µl, 896 µmol) y HATU (170 mg, 448 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Luego la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre un filtro Whatman y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (135 mg, 95% de pureza, 98% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,35 min; MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

Intermedio 143

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



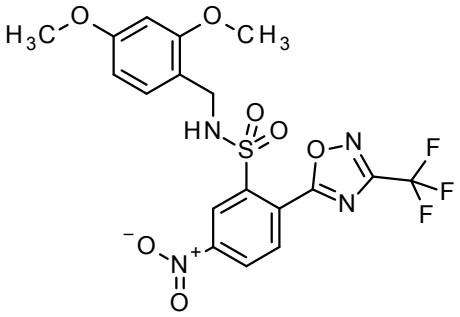
A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (715 mg, 2,35 mmol, 95% de pureza) en tolueno (7,4 ml) se añadió cloruro de tionilo (343 µl, 4,70 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 210 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló conjuntamente con tolueno y luego se disolvió en THF (10 ml). Se añadió 2,2,2-trifluoro-*N*-hidroxietanimidamida (341 mg, 2,53 mmol, CAS-RN 4314-35-6) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,90 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a reflujo durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (640 mg, 69% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,51 min; MS (ESIpos): m/z = 382 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,57 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Intermedio 144

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



Se agitó 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol (636 mg, 1,58 mmol, 95% de pureza) con *N*-clorosuccimida (952 mg, 7,13 mmol) en ácido acético (15 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 565 mg de cloruro de 5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencenosulfonilo en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

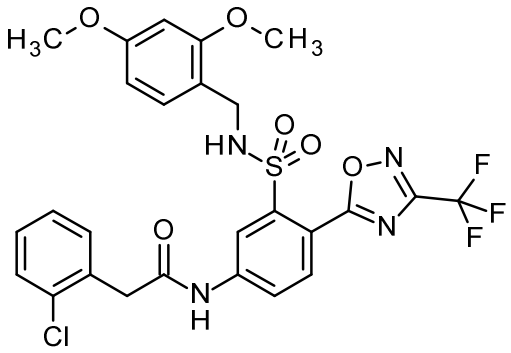
El material crudo de la etapa previa (565 mg) se disolvió en diclorometano (8 ml), luego se añadió hidrógenocarbonato de sodio (531 mg, 6,32 mmol), y luego se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (291 µl, 1,74 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (153 mg, 16% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,36 min; MS (ESIneg): m/z = 487 $(M–H)^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,57 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (d, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,56 (t, 1H).

Intermedio 145

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



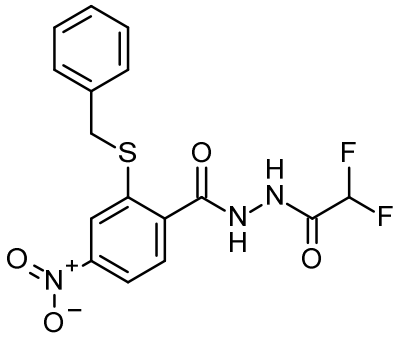
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (425 mg, 1,88 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencenosulfonamida (230 mg, 80% de pureza, 377 µmol) en dioxano (4,8 ml) seguido de agitación durante 5 horas a 70 ºC y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a vacío para proporcionar 217 mg de 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (216 mg) se disolvió en DMF (8 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (129 mg, 754 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (263 µl, 1,51 mmol) y HATU (287 mg, 754 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (355 mg, 65% de pureza, 98% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,43 min; MS (ESIneg): m/z = 609 $(M–H)^-$

Intermedio 146

2-(bencilsulfanil)-*N*'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida



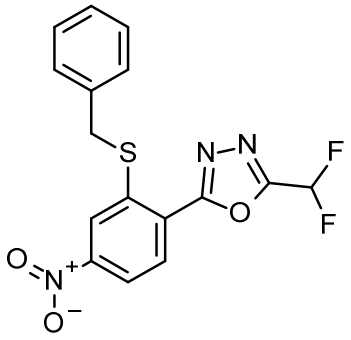
A una suspensión de 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida (2,64 g, 95% de pureza, 8,27 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,73 ml, 9,92 mmol), y anhídrido difluoroacético (1,13 ml, 9,10 mmol) a –50°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se vertió sobre solución acuosa de hidróxido de sodio (5%). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a presión reducida produciendo el compuesto crudo del título que se usó sin purificación (3,57 g, 91% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 380 $(M–H)^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,32 (s, 2H), 5,97 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H).

Intermedio 147

2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



Una solución de 2-(bencilsulfanil)-*N*'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida (3,57 g, 80% de pureza, 7,49 mmol) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-

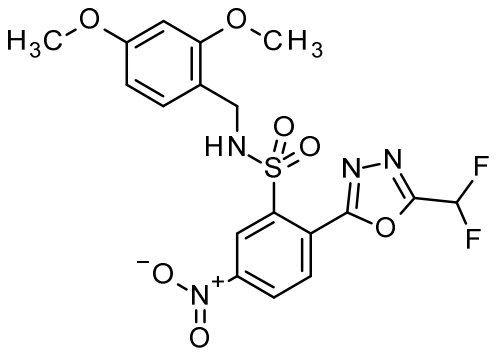
(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-ida (7,38 g, 31,0 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) se irradió durante 30 minutos a 150 ºC en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (2,18 g, 76% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,54 (s, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,59 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

Intermedio 148

2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida



Se agitó 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (1,23 g, 95% de pureza, 2,93 mmol) con *N*-clorosuccimida (1,76 g, 13,2 mmol) en ácido acético (29 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 3 g de cloruro de 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitrobencenosulfonilo en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El material crudo de la etapa previa (3 g) se disolvió en diclorometano (13,5 ml), luego se añadió hidrógenocarbonato de sodio (983 mg, 17,7 mmol), y se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (484 µl, 3,22 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 ºC y durante 22 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con

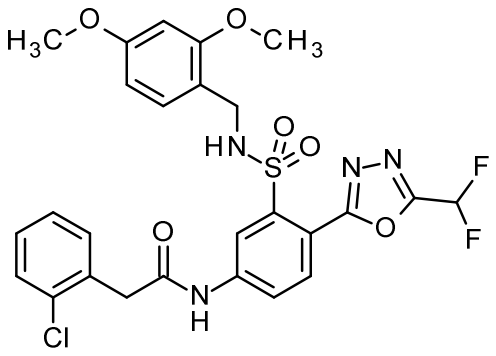
diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (242 mg, 16% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H+NH_3)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,53 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H).

Intermedio 149

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



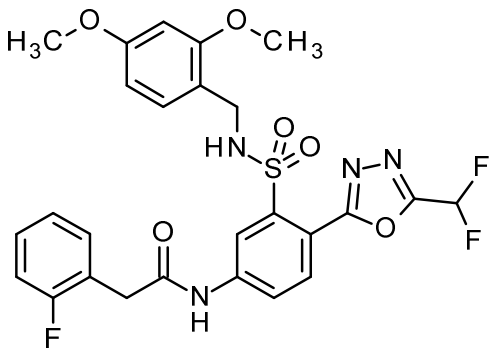
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,12 g, 4,95 mmol) a una solución de 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (466 mg, 990 µmol) en dioxano (12,7 ml), luego se agitó durante 4,5 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a vacío para proporcionar 489 mg de 5-amino-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional.

El material crudo de la etapa previa (218 mg) se disolvió en DMF (5,1 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (127 mg, 742 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (345 µl, 1,98 mmol) y HATU (282 mg, 742 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. Se añadió

solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (499 mg, 60% de pureza, 23% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método B): Rt = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 593 $(M+H)^+$

Intermedio 150

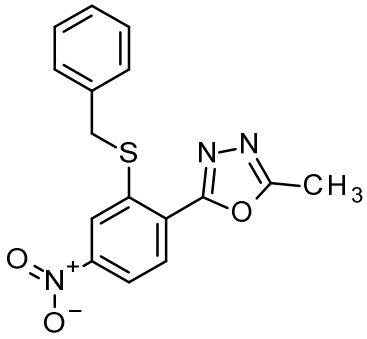
***N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se disolvió 5-amino-2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo (218 mg) en DMF (5 ml), luego se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (92 mg, 594 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (207 µl, 1,19 mmol) y HATU (226 mg, 594 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (466 mg, 37% de pureza, 60% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método B): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

Intermedio 151

5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol



A una suspensión de ácido 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzoico (1,94 g, 6,69 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,42 ml, 46,8 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 150 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se destiló conjuntamente con tolueno y luego se disolvió en THF (77 ml). Esta solución se añadió por goteo durante 30 minutos a una solución de acetohidrazida (991 mg, 13,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,28 ml, 7,36 mmol) en THF (11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente a reflujo durante 75 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,44 g de *N'*-acetil-2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida en crudo.

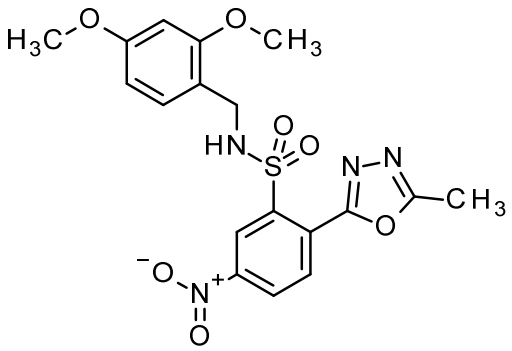
Una solución de la hidrazida en crudo (2,43 g) y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-ida (7,55 g, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se irradió durante 30 minutos a 150 ºC en el microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (2,08 g, 86% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 328 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,61 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,47 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H).

Intermedio 152

***N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencenosulfonamida**



Se agitó 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-metil-1,3,4-oxadiazol (1,81 g, 5,51 mmol) con *N*-clorosuccimida (3,32 g, 24,8 mmol) en ácido acético (55 ml) a temperatura ambiente durante 210 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar 7,34 g de cloruro de 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencenosulfonilo en crudo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

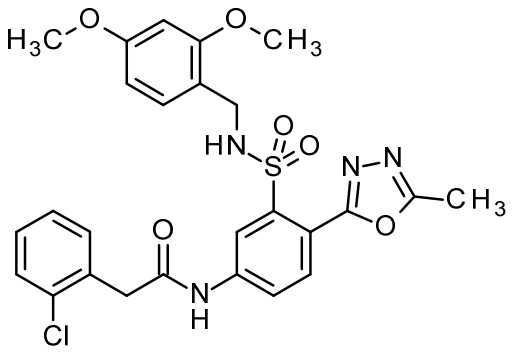
El material crudo de la etapa previa (7,34 g) se disolvió en diclorometano (61 ml), luego se añadió hidrógenocarbonato de sodio (1,85 g, 22,1 mmol), y se añadió lentamente 1-(2,4-dimetoxifenil)metanamina (911 µl, 6,07 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (462 mg, 17% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 435 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,65 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 4,14 (d, 2H), 6,11 (d, 1H), 6,24 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Intermedio 153

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



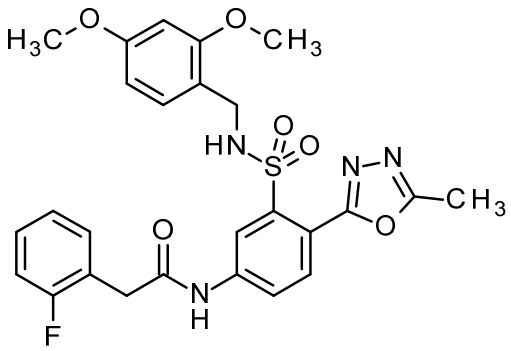
Se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,07 g, 4,75 mmol) a una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencenosulfonamida (459 mg, 951 µmol, 90% de pureza) en dioxano (12,1 ml), luego se agitó durante 4 horas a 70 ºC. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron sobre Celite, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar 459 mg de 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo que se usó sin purificación adicional.

El material crudo de la etapa previa (127 mg) se disolvió en DMF (3,2 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (80,1 mg, 470 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (218 µl, 1,25 mmol) y HATU (179 mg, 470 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (260 mg, 60% de pureza, 88% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 557 $(M+H)^+$

Intermedio 154

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

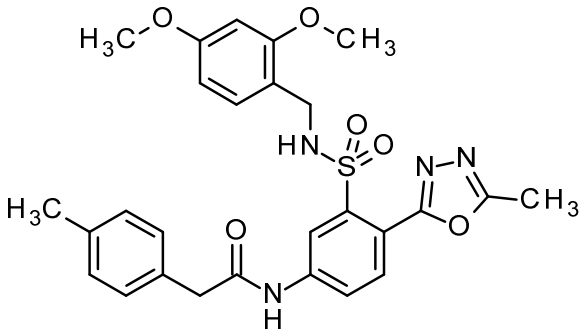


Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo (229 mg) en DMF (5 ml), luego se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (147 mg, 951 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (331 µl, 1,90 mmol) y HATU (362 mg, 951 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (427 mg, 60% de pureza, 88% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

Intermedio 155

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

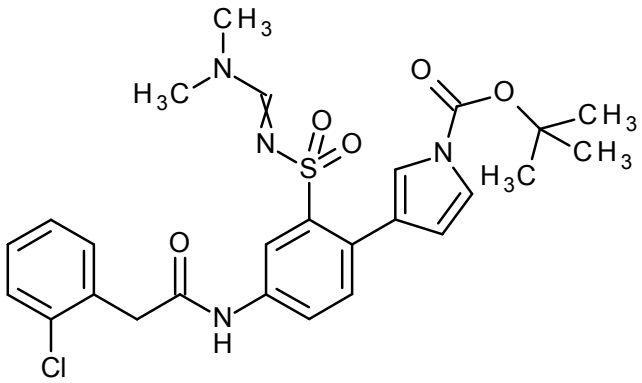


Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo (229 mg) en DMF (5 ml), luego se añadió ácido (4-metilfenil)acético (143 mg, 952 µmol), *N,N*-diisopropiletilamina (332 µl, 1,90 mmol) y HATU (362 mg, 952 µmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego todas las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (351 mg, 72% de pureza, 88% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

Intermedio 156

3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo



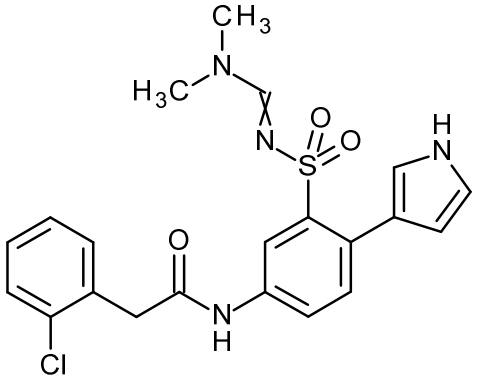
Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (479 mg, 1,64 mmol) y fluoruro de potasio (139 mg, 2,4 mmol) en DMF seca y desgasificada (11 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 µmol). La reacción se calentó durante 3 horas a 100 ºC. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (470 mg, 75% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,57 (s, 9H), 2,74 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,41 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Intermedio 157

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida



Se disolvió 3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-fenil)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 610 µmol, 95% de pureza) en diclorometano (6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,18 ml, 15,3 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró

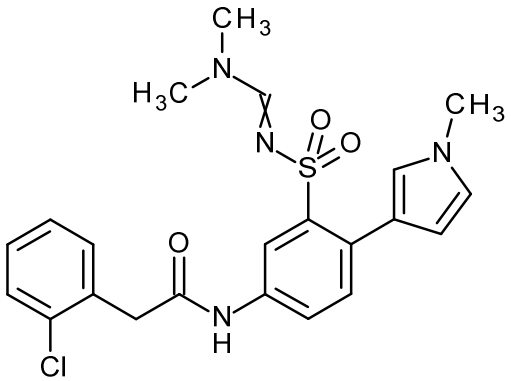
a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 18% de rendimiento, 80% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,66 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,16 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Intermedio 158

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida



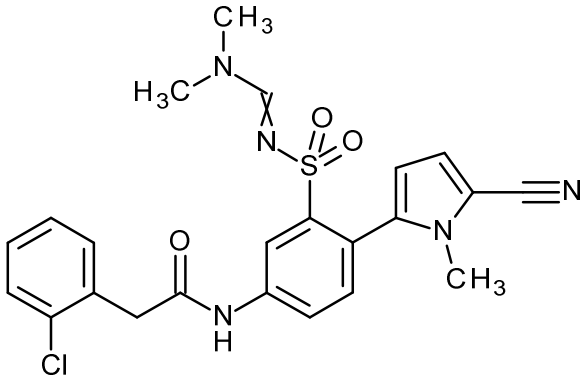
Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirrolo (181 mg, 872 µmol, CAS-RN 953040-54-5) y fluoruro de potasio (76 mg, 1,3 mmol) en DMF seca y desgasificada (4,4 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (11 mg, 22 µmol, CAS-RN 53199-31-8). La reacción se calentó durante 4 horas a 100 ºC. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman, y se concentraron a presión reducida proporcionando el compuesto crudo del título que se purificó mediante cromatografía instantánea (107 mg, 51% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,09 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,49 (s, 1H).

Intermedio 159

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol), ácido (5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)borónico (163 mg, 1,09 mmol, CAS-RN 860617-71-6) y fluoruro de potasio (95 mg, 1,64 mmol) en DMF seca y desgasificada (5,5 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (14 mg, 27 µmol, CAS-RN 53199-31-8). La reacción se calentó durante 3 horas a 100 ºC. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo. El producto precipitó de ambas fases, se eliminó por filtración y se secó a presión reducida proporcionando el compuesto del título con pureza suficiente (100 mg, 35% de rendimiento, 94% de pureza).

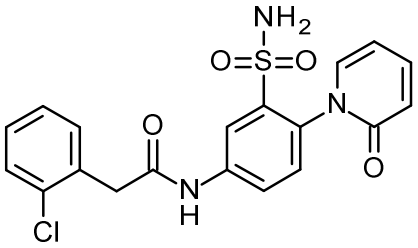
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,82 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Síntesis de Ejemplos

Ejemplo 1

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



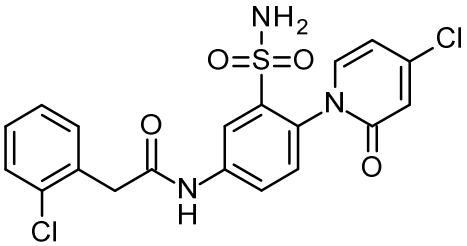
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.2, GP3.1 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), piridin-2-ol (123 mg, 1,29 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (240 mg, 1,41 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (9,3 mg, 0,0222 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza). El regioisómero conectado por O también se aisló.

LC-MS (Método B): Rt = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 6,32 (td, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 2

***N*-[4-(4-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida**



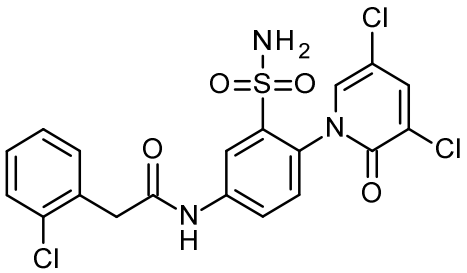
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,50 g, 3,88 mmol), 4-cloropiridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (634 mg, 3,72 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%))) seguido de una segunda HPLC preparativa (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido trifluoroacético) (7,3 mg, 0,0161 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza). El regioisómero conectado por O también se aisló.

LC-MS (Método C): Rt = 1,91 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 3

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



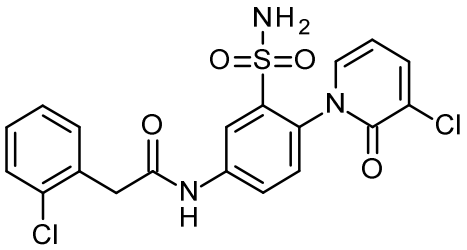
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (3,00 g, 7,76 mmol), 3,5-dicloropiridin-2-ol (1,27 g, 7,76 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (879 mg, 5,16 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Phenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido trifluoroacético) seguido de cristalización a partir de metanol (13 mg, 0,0267 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 99% de pureza).

LC-MS (Método C): Rt = 2,14 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 4

***N*-[4-(3-cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.1, GP2.1, GP3.1 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,50 g, 3,88 mmol), 3-cloropiridin-2-ol (502 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (646 mg, 3,78 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de cristalización a partir de metanol (21,8 mg, 0,0482 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza). El regioisómero conectado por O también se aisló.

LC-MS (Método C): Rt = 1,83 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,25 - 7,36 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

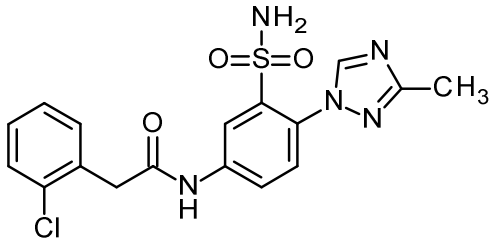
Ejemplos 5 y 6

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1*H*-1,2,4-triazol (161 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (202 mg, 1,18 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-*N*-

[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico).

Ejemplo 5

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



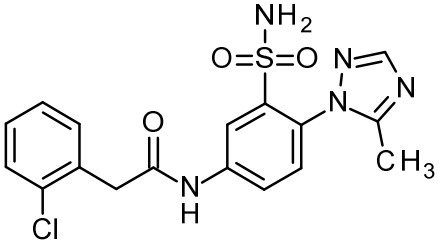
37 mg, 0,0912 mmol, 7% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza

LC-MS (Método A): Rt = 0,89 min; LC-MS (Método F): Rt = 3,37 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,36 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 6

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



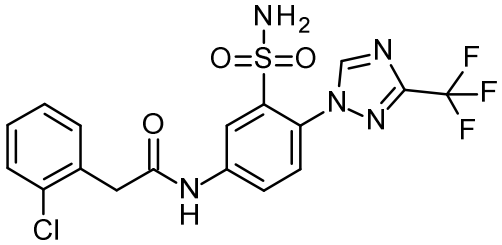
8 mg, 0,0197 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza

LC-MS (Método A): Rt = 0,89 min; LC-MS (Método F): Rt = 1,68 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,22 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 7

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



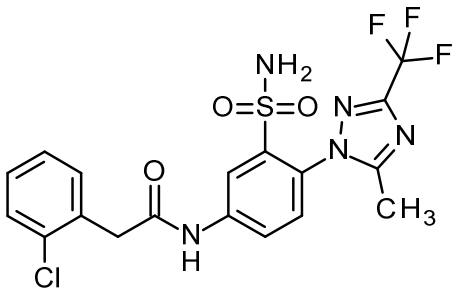
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (266 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (175 mg, 1,02 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (35 mg, 0,0761 mmol, 6% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 8

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



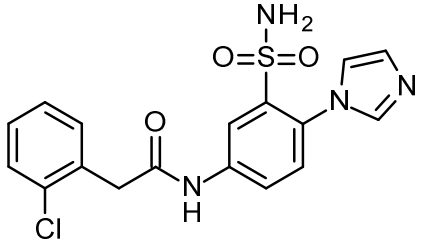
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol (293 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (49,4 mg, 0,104 mmol, 8% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,29 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 9

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-imidazol (132 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ

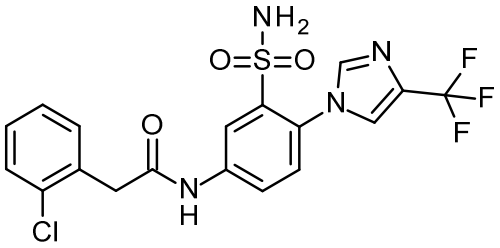
100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (6 mg, 0,0154 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 10

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]fenil}-acetamida



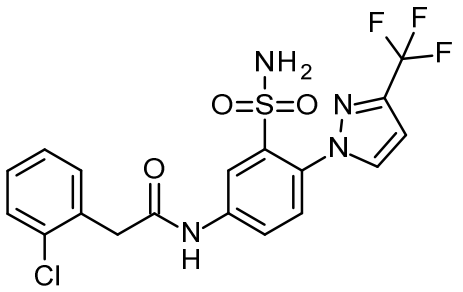
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (264 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (199 mg, 1,17 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (11 mg, 0,0240 mmol, 2% de rendimiento durante 4 etapas, 99% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 - 7,99 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 11

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



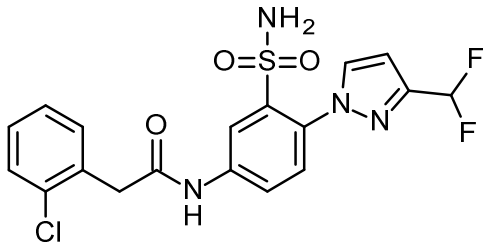
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (264 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (243 mg, 1,42 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (6,7 mg, 0,0146 mmol, 1% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 12

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



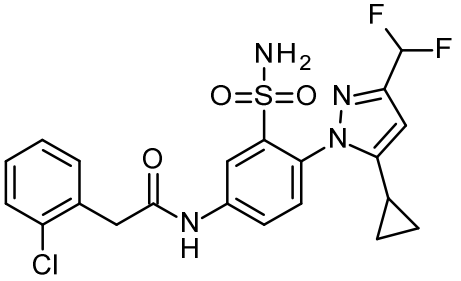
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.1, *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,68 mmol), 3-(difluorometil)-1*H*-pirazol (120 mg, 1,01 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (102 mg, 0,60 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (4 mg, 0,00907 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 80 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 13

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



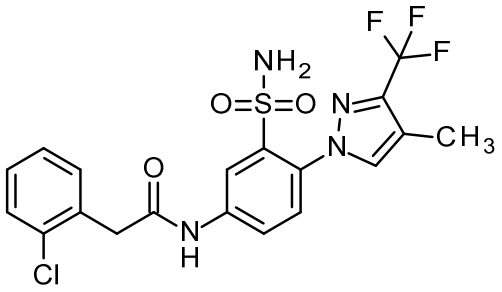
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.3 y GP4.2, *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 0,95 mmol), 5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1*H*-pirazol (224 mg, 1,42 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (202 mg, 1,18 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido por otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (12,7 mg, 0,0264 mmol, 3% de rendimiento durante 4 etapas, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,70 - 0,75 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 2H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 14

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



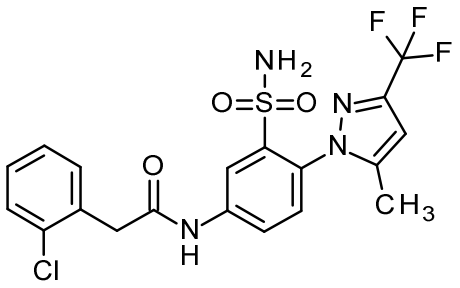
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (291 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (255 mg, 1,50 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (43 mg, 0,0909 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,19 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 15

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



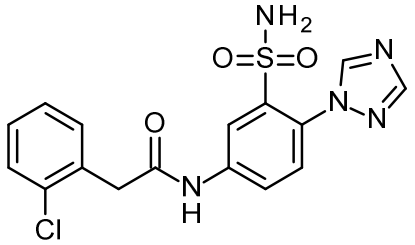
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (291 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (268 mg, 1,57 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (36,5 mg, 0,0772 mmol, 6% de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,12 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 16

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.3, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol),

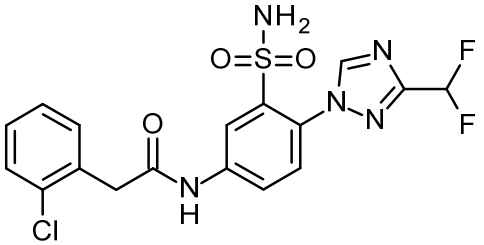
1*H*-1,2,4-triazol (134 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (303 mg, 1,77 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (27 mg, 0,0689 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 392 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 17

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



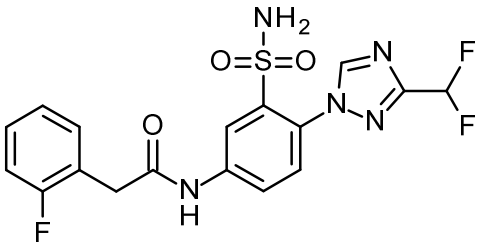
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (112 mg, 0,189 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (129 mg, 1,14 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche y durante una hora a 55 ºC. Se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con diclorometano y dos veces con 1-butanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título (5 mg, 0,0113 mmol, 6%, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 18

***N*-{4-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluoro-fenil)acetamida**



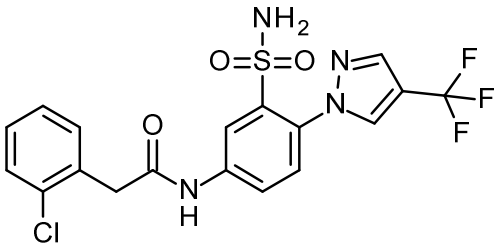
Se disolvió *N*-{4-[3-(difluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (94 mg, 0,163 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (112 mg, 0,979 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche y durante una hora a 55 ºC. Se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo nuevamente dos veces con diclorometano y dos veces con 1-butanol. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título (2 mg, 0,00470 mmol, 3%, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,07 - 7,37 (m, 4H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 19

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (22,3 g, 48,9 mmol) en DMF (460 ml) seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (12,5 g, 73,3 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (25,3 g, 195 mmol) y HATU (27,9 g, 73,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio, salmuera y solución de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente a vacío. El producto protegido precipitó parcialmente durante el lavado con cloruro de amonio y se eliminó antes de secar con sulfato de sodio.

El residuo y el precipitado se disolvieron en diclorometano (150 ml) y se trataron con ácido trifluoroacético (75 ml) seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente.

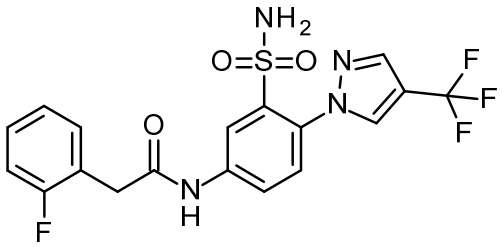
Nuevamente, el producto precipitó parcialmente y se eliminó. La solución restante se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con solución de bicarbonato y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y finalmente se concentró a vacío. Durante el procesamiento acuoso, el producto precipitó parcialmente de nuevo. Las fracciones con precipitado combinadas más la fracción concentrada de la fase orgánica se combinaron y se purificaron mediante cristalización a partir de acetato de etilo en reflujo para proporcionar el compuesto del título (12,3 g, 26,8 mmol, 55% de rendimiento durante 2 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 20

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



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml) seguido de la adición de ácido (2-fluorofenil)acético (130 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente a vacío.

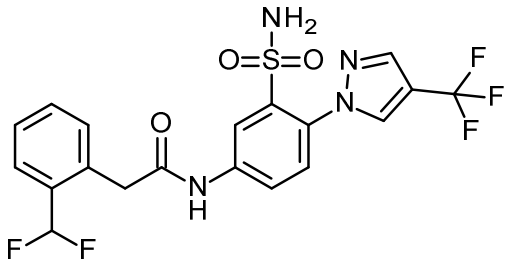
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (60,5 mg, 0,137 mmol, 18% de rendimiento durante 2 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,82 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 21

2-[2-(difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml) seguido de la adición de ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (157 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente a vacío.

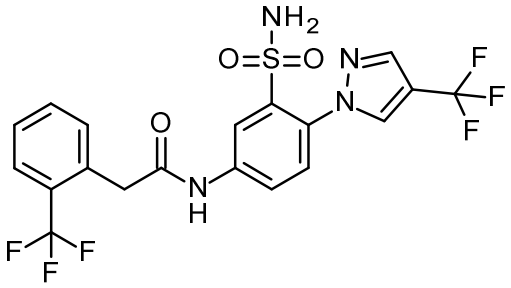
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,137 mmol, 18% de rendimiento durante 2 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,51 - 7,56 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 22

***N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (350 mg, 0,767 mmol) en DMF (15 ml) seguido de la adición de ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (172 mg, 0,843 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (496 mg, 3,83 mmol) y HATU (466 mg, 1,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente a vacío.

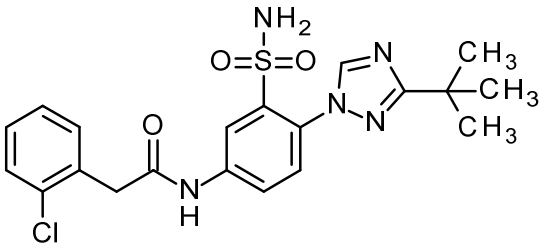
El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (4,37 g, 38,3 mmol), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 0,0975 mmol, 13% de rendimiento durante 2 etapas, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 4,01 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,49 - 7,63 (m, 3H), 7,65 - 7,76 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 23

***N*-[4-(3-*terc*-Butil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-acetamida**



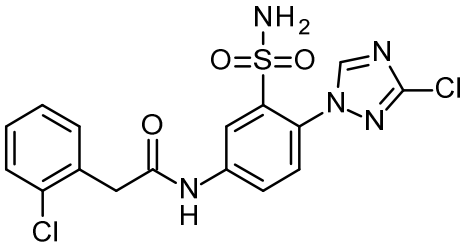
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-*terc*-butil-1*H*-1,2,4-triazol (242 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (296 mg, 1,74 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (96 mg, 0,214 mmol, 17% de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,34 (s, 9H), 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 24

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



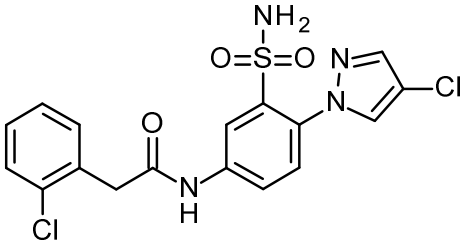
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-cloro-1*H*1,2,4-triazol (201 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (203 mg, 1,19 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (9 mg, 0,0211 mmol, 2% de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,70 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 25

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



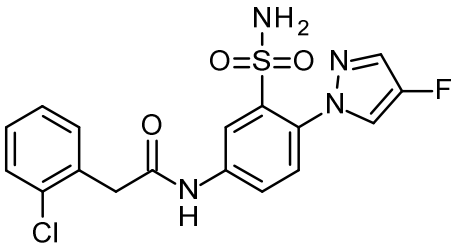
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (313 mg, 1,83 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (55 mg, 0,129 mmol, 10% de rendimiento durante 4 etapas, 99% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 26

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



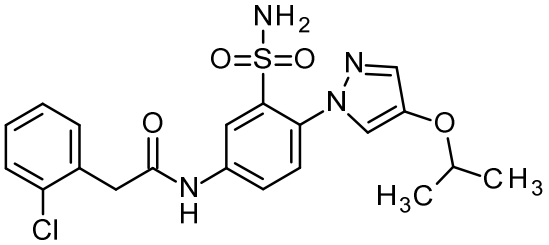
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-fluoro-1*H*-pirazol (167 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (151 mg, 1,89 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (43 mg, 0,105 mmol, 8 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 27

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-isopropoxi-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-isopropoxi-1*H*-pirazol (196 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ

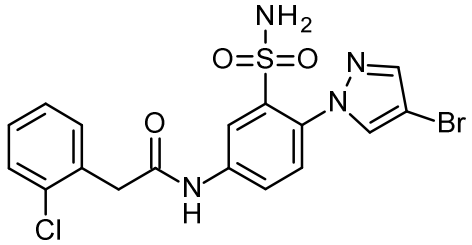
100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (16 mg, 0,0356 mmol, 3% de rendimiento durante 4 etapas, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,27 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 28

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



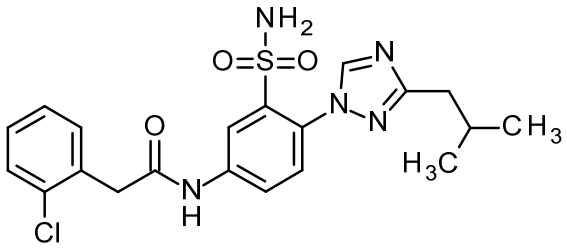
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-bromo-1*H*-pirazol (228 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (27 mg, 0,0575 mmol, 6 % de rendimiento durante 4 etapas, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 469/471 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 29

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-isobutil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



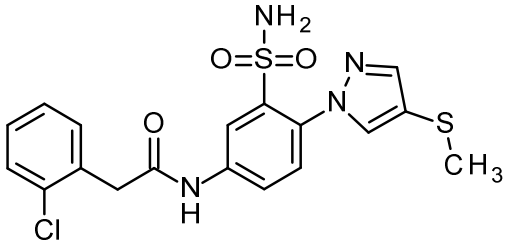
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-isobutil-1*H*-pirazol (243 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (27 mg, 0,0603 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,93 (d, 6H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 2,57 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 30

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(metilsulfanil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 4-(metilsulfanil)-1*H*-pirazol (177 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18

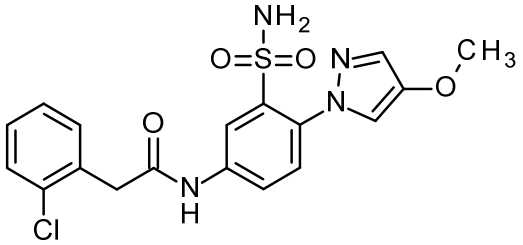
5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (31 mg, 0,0709 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,40 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 31

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



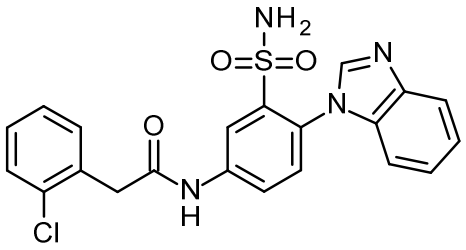
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-metoxi-1*H*-pirazol (190 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (304 mg, 1,78 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (83 mg, 0,0197 mmol, 15 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,75 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 32

***N*-[4-(1H-bencimidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



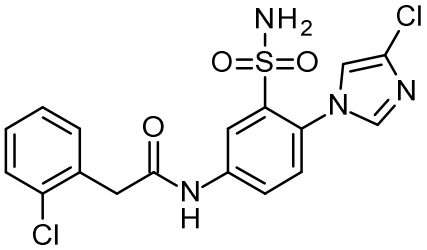
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-bencimidazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (322 mg, 1,89 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (83 mg, 0,0197 mmol, 15 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (s, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 33

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-imidazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (255 mg, 1,50 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de

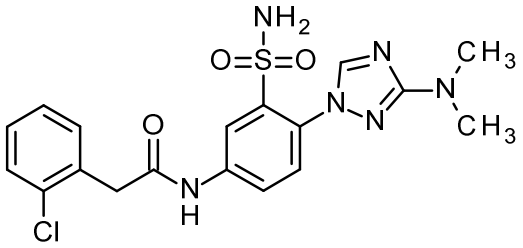
otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (23 mg, 0,0541 mmol, 4 % de rendimiento durante 4 etapas, 96 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,75 min, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 34

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[3-(dimetilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



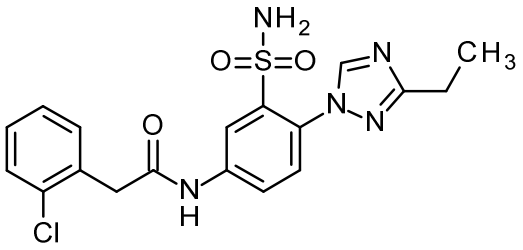
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N,N*-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina (217 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (310 mg, 1,82 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (45 mg, 0,103 mmol, 8 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,93 (s, 6H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 35

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-etil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-etil-1*H*-1,2,4-triazol (188 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (286 mg, 1,67 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (20 mg, 0,0476 mmol, 4 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

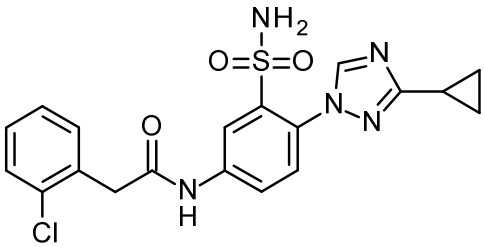
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,25 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 36 y Ejemplo 37

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-ciclopropil-1*H*1,2,4-triazol (212 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (310 mg, 1,82 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en (2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1*H*1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico).

Ejemplo 36

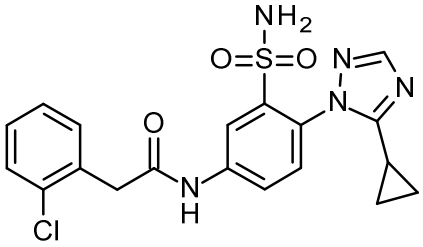
(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



83,4 mg, 0,124 mmol, 10 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza
LC-MS (Método E): Rt = 1,86 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,83 - 0,88 (m, 2H), 0,94 - 1,01 (m, 2H), 2,06 - 2,13 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 37

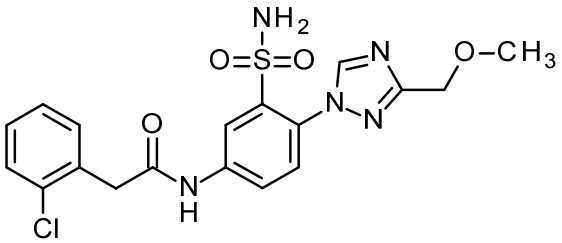
2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



12,6 mg, 0,0292 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza
LC-MS (Método E): Rt = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,92 (s, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 38

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



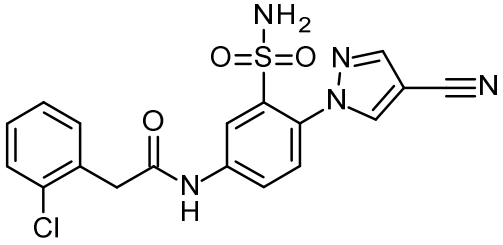
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(metoximetil)-1*H*1,2,4-triazol (219 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (306 mg, 1,80 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14,5 mg, 0,0333 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 39

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Método 1: Se añadió Pd/C (10% de carga, 350 mg) a una solución de 2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (9,09 g, 20,5 mmol) en una mezcla de metanol (120 ml) y tetrahidrofurano (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo un flujo de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración, seguida de lavado con tetrahidrofurano y concentración del filtrado a vacío. Se extrajo con acetato de etilo/agua. Se

añadió solución de carbonato de sodio y se agitó durante la noche. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se descartó. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida en crudo (6,37 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 (br d, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,40 - 6,48 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,27 (br t, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

El material crudo de la etapa previa (6,37 g) se disolvió en DMF (87 ml), seguido de la adición de ácido (2-clorofenil)acético (3,94 g, 23,1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (5,97 g, 46,2 mmol) y HATU (8,78 g, 23,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio, solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró nuevamente a vacío para proporcionar 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil}acetamida en crudo (9,77 g) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

El material crudo de la etapa previa (9,77 g) se disolvió en una mezcla de diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío, se disolvió en diclorometano y se concentró a vacío nuevamente para eliminar el ácido trifluoroacético restante. Luego se agitó en una mezcla de diclorometano/agua durante el fin de semana. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y se proporcionó el compuesto puro del título (5,40 g, 13,0 mmol, 63% de rendimiento durante 3 etapas, 97% de pureza). La pureza podría mejorarse adicionalmente mediante recristalización en acetato de etilo/hexanos.

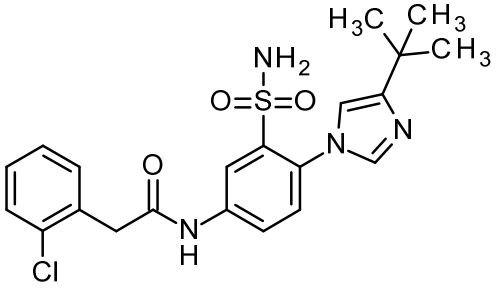
LC-MS (Método B): Rt = 0,84 min, MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,84 (br s, 1H).

Método 2: Se disolvió 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (81 mg, 0,31 mmol) en dimetilformamida (1 ml) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (119 mg, 0,92 mmol), ácido (2-clorofenil)acético (63 mg, 0,37 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido, 140 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío, se añadió acetato de etilo y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) proporcionó el compuesto del título (33 mg, 0,0794 mmol, 26% de rendimiento, 50% de pureza).

Ejemplo 40

***N*-[4-(4-*terc*-butil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



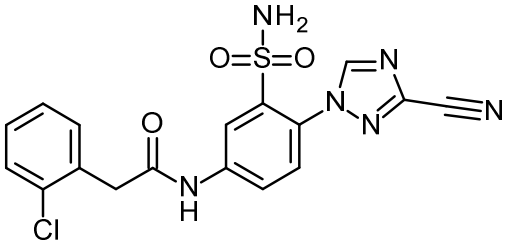
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2 (pero con 4,5 eq de 4-*terc*-butil-1H-imidazol y 9 eq de base, durante 2 días a 100 ºC), GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-*terc*-butil-1*H*-imidazol (723 mg, 5,82 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (333 mg, 1,95 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (25 mg, 0,0559 mmol, 4% de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,24 (s, 9H), 3,90 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 41

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



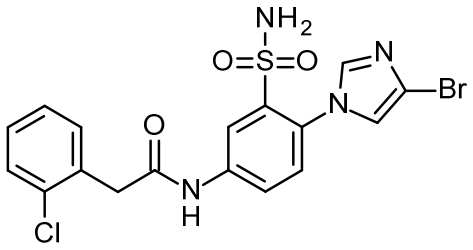
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo (145 mg, 1,55 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (264 mg, 1,55 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Trairt C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (3,8 mg, 0,00912 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,60 - 7,69 (m, 3H), 7,92 - 8,02 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 42

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-bromo-1H-imidazol (285 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (20 mg, 0,0426 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 469/471 $[M+H]^+$

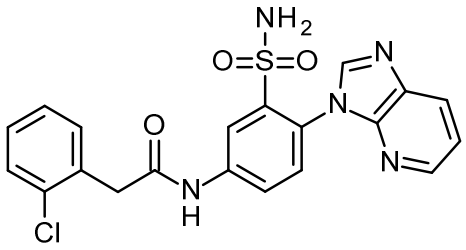
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 4H), 7,65 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 43 y Ejemplo 44

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-b]piridina-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico).

Ejemplo 43

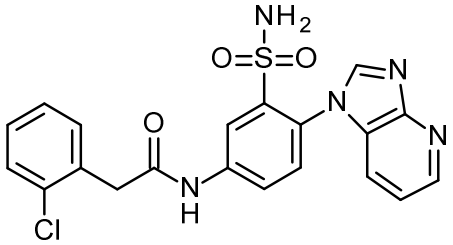
2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



1 mg, 0,00226 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza
LC-MS (Método G): Rt = 1,52 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$
RMN de 1H (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (dd, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 44

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza
LC-MS (Método G): Rt = 1,61 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $(M+H)^+$
RMN de 1H (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,29 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

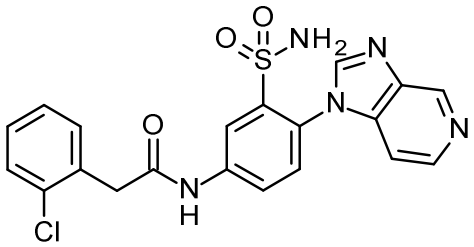
Ejemplo 45 y Ejemplo 46

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.5 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3H-imidazo[4,5-c]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en 2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida y 2-(2-clorofenil)-

N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridina-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida. Los dos regioisómeros se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Luna Hilic 5µ 250x30mm, CO2/metanol + 0,5% de amoniaco (32%)).

Ejemplo 45

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



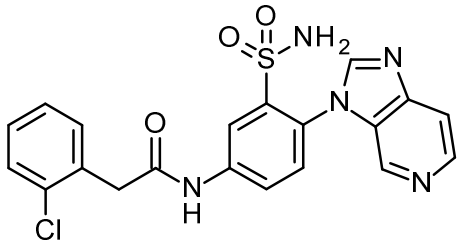
5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza

LC-MS (Método H): Rt = 2,75 min, MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 1H), 8,47 - 8,54 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 46

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3*H*-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



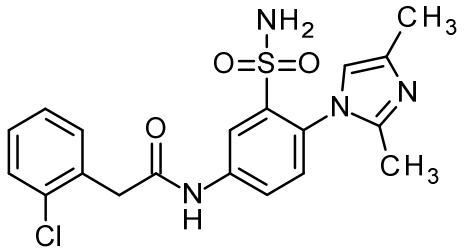
5 mg, 0,0113 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 85 % de pureza

LC-MS (Método H): Rt = 3,34 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de 1H (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 1H), 8,42 - 8,48 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 47

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2,4-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



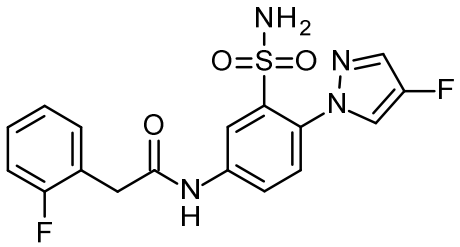
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2,4-dimetil-1*H*-imidazol (207 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (262 mg, 1,53 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (Waters YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (1 mg, 0,00239 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,97 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 48

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



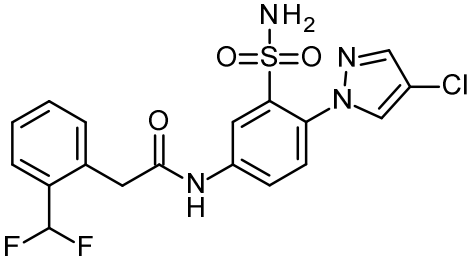
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (450 mg, 1,17 mmol), 4-fluoro-1*H*-pirazol (150 mg, 1,75 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (284 mg, 1,85 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (38 mg, 0,0969 mmol, 8 % de rendimiento durante 4 etapas, 93 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,29 - 7,44 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 49

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (330 mg, 1,77 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18

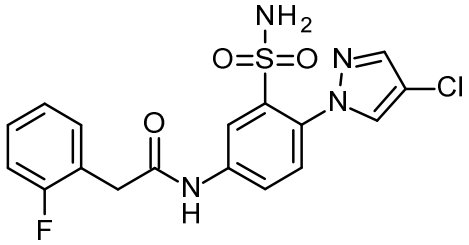
5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (29 mg, 0,0659 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 4H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 50

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



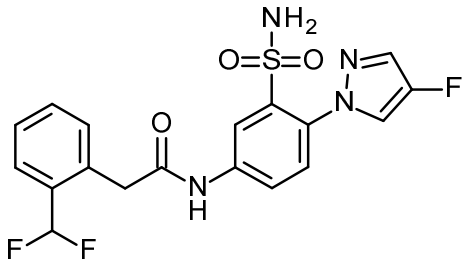
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-1*H*-pirazol (199 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (273 mg, 1,77 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (25 mg, 0,0659 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 51

2-[2-(difluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



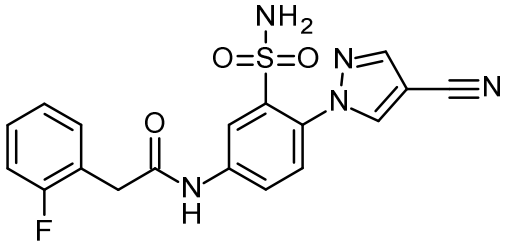
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (450 mg, 1,17 mmol), 4-fluoro-1*H*-pirazol (150 mg, 1,75 mmol) y ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (343 mg, 1,85 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (24 mg, 0,566 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 52

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.4 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 2,59mmol), 1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (361 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (226 mg, 1,47 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart C-18 5µm 100x30mm, acetonitrilo/agua +

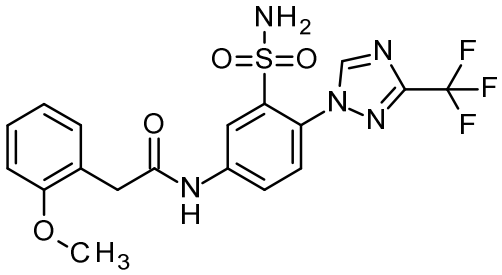
0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (44 mg, 0,110 mmol, 4 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 53

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

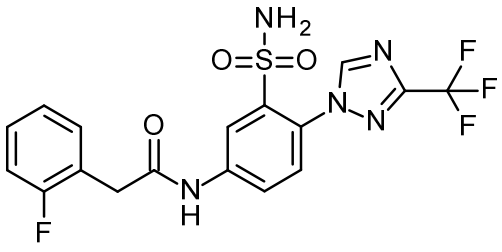


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00747 mmol, 4 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

Ejemplo 54

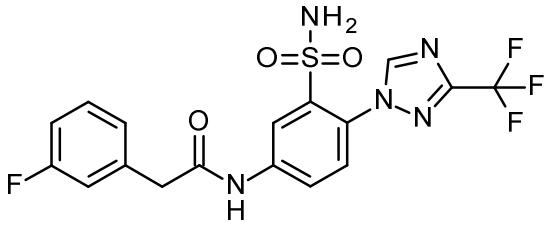
2-(2-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,7 mg, 0,0286 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

Ejemplo 55

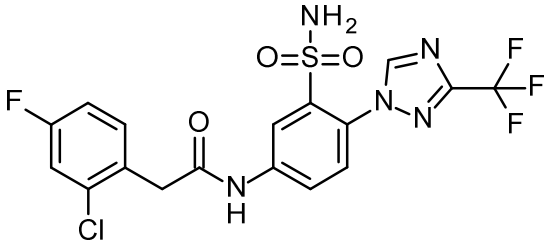
2-(3-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,6 mg, 0,0262 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

Ejemplo 56

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

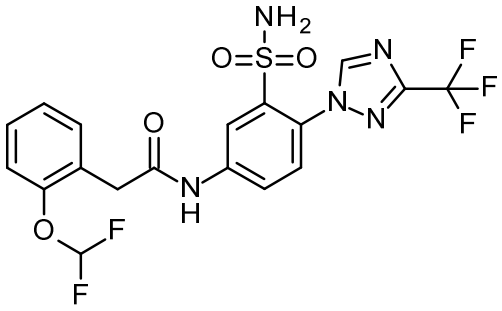


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido

(2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0289 mmol, 14% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo 57

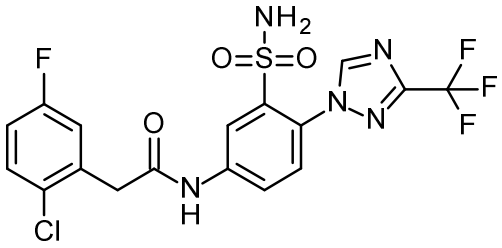
2-[2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00692 mmol, 3 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

Ejemplo 58

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

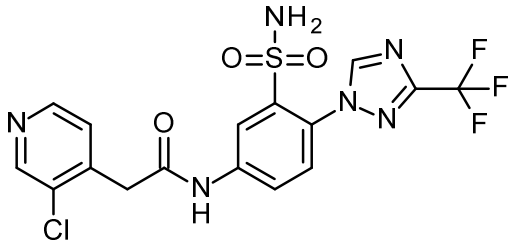


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido

(2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,2 mg, 0,0109 mmol, 5 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo 59

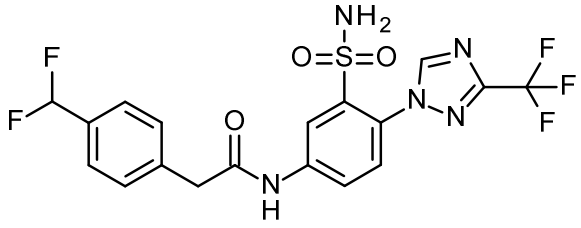
2-(3-cloropiridin-4-il)-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0174 mmol, 9% de rendimiento, 82% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 60

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

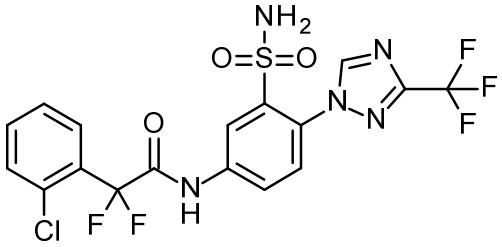


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0240 mmol, 12 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

Ejemplo 61

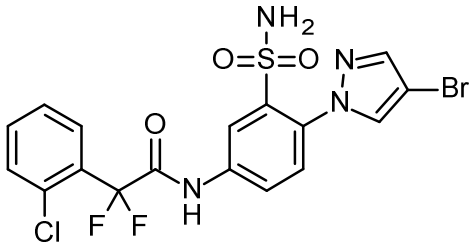
2-(2-clorofenil)-2,2-difluoro-*N*-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,2 mg, 0,0327 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 496 $(M+H)^+$

Ejemplo 62

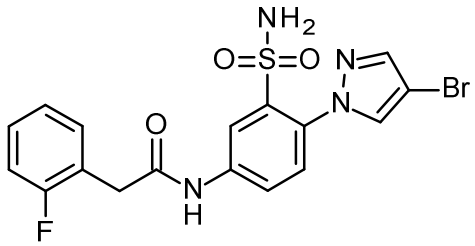
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,8 mg, 0,0115 mmol, 6 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

Ejemplo 63

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**

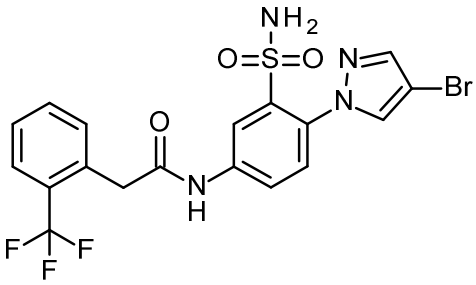


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (9,6 mg, 0,0212 mmol, 11% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ejemplo 64

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**

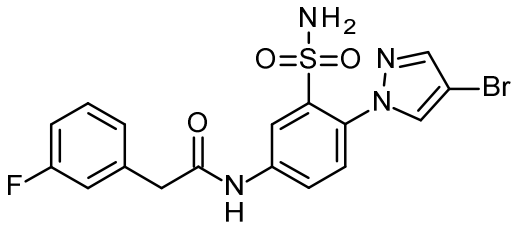


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (23,4 mg, 0,0465 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

Ejemplo 65

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida**

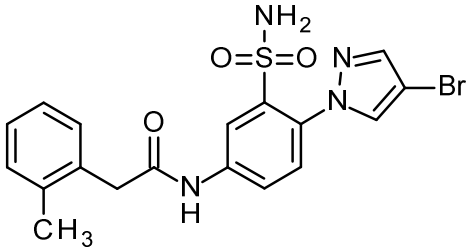


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,3 mg, 0,0271 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ejemplo 66

***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

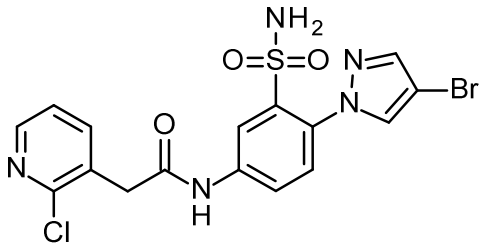


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0576 mmol, 29 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

Ejemplo 67

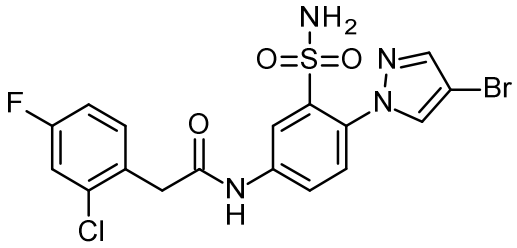
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,4 mg, 0,0285 mmol, 14% de rendimiento, 79% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 68

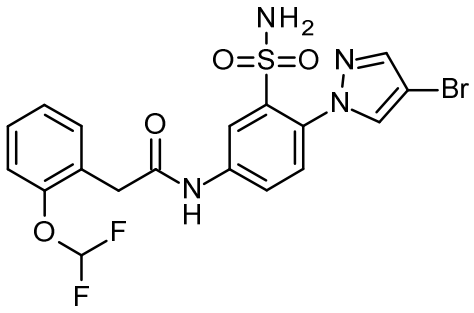
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3,0 mg, 0,00615 mmol, 3 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

Ejemplo 69

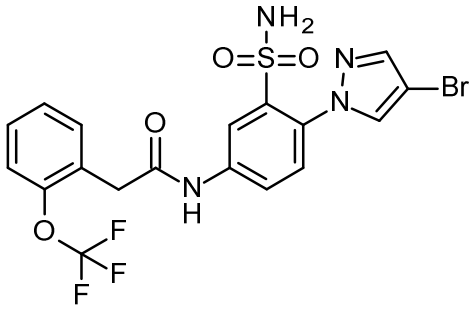
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,5 mg, 0,0429 mmol, 21 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

Ejemplo 70

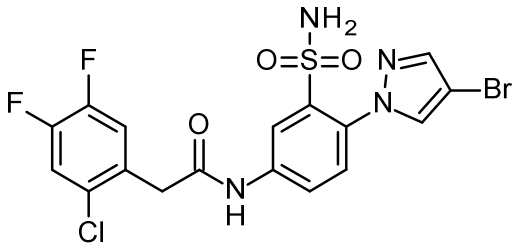
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,8 mg, 0,0324 mmol, 16 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

Ejemplo 71

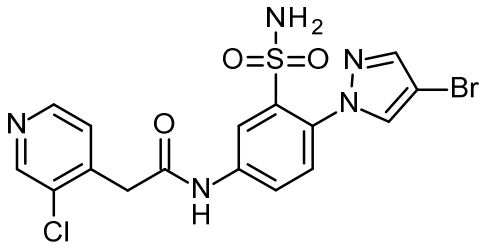
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4,6 mg, 0,00910 mmol, 5 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

Ejemplo 72

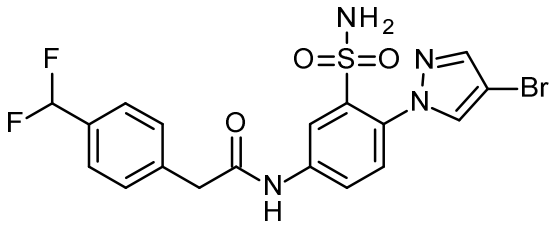
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-cloropiridin-4-il)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,9 mg, 0,0125 mmol, 6 % de rendimiento, 92 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 73

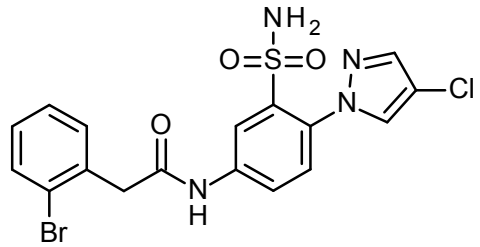
***N*-[4-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15,7 mg, 0,0323 mmol, 16 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

Ejemplo 74

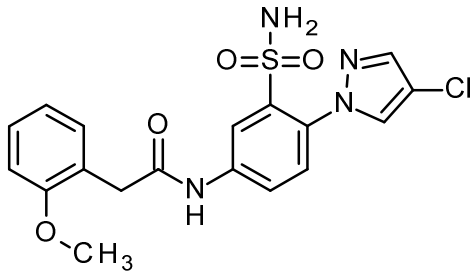
2-(2-bromofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,8 mg, 0,0613 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

Ejemplo 75

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida**

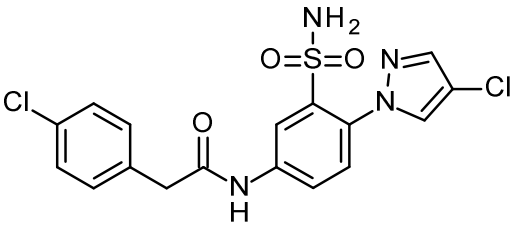


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (2,7 mg, 0,0642 mmol, 3% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ejemplo 76

2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

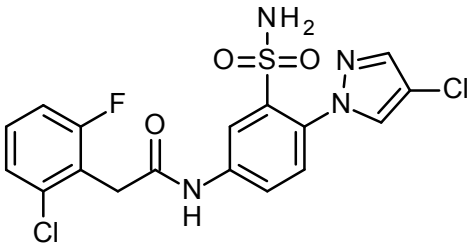


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,8 mg, 0,0136 mmol, 7% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 77

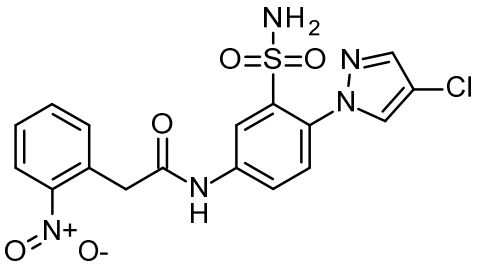
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (33,9 mg, 0,0765 mmol, 38% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 78

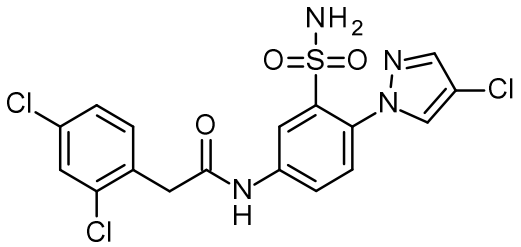
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,3 mg, 0,0190 mmol, 10 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 79

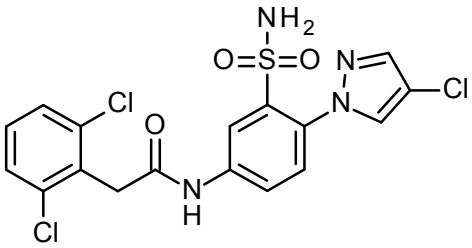
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4,2 mg, 0,00914 mmol, 5% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 80

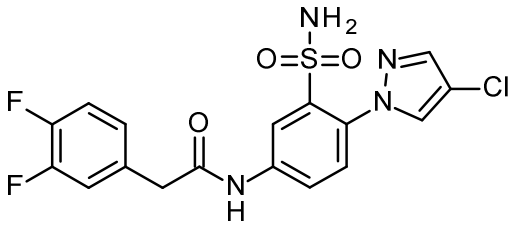
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (43,4 mg, 0,0944 mmol, 47 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 81

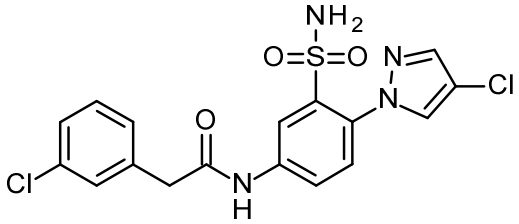
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7,1 mg, 0,0166 mmol, 8% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 82

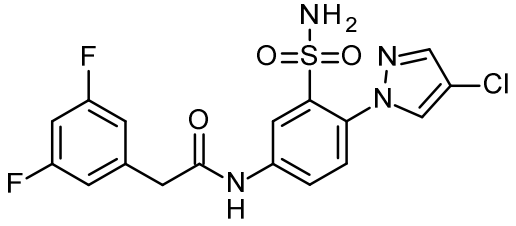
2-(3-clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0268 mmol, 13 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 83

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida**

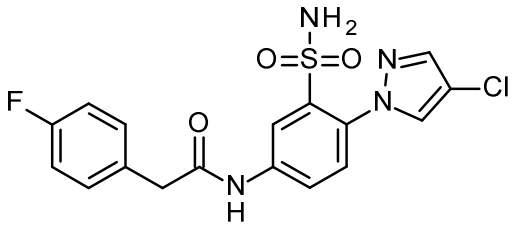


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,3 mg, 0,0148 mmol, 7 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 84

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**

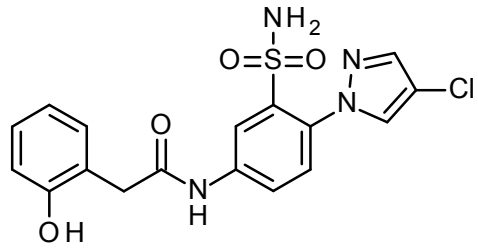


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,2 mg, 0,0201 mmol, 10 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

Ejemplo 85

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida**

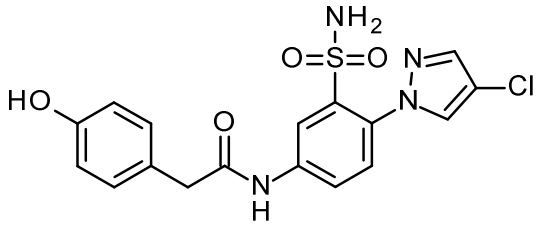


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,5 mg, 0,0307 mmol, 15% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Ejemplo 86

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida**

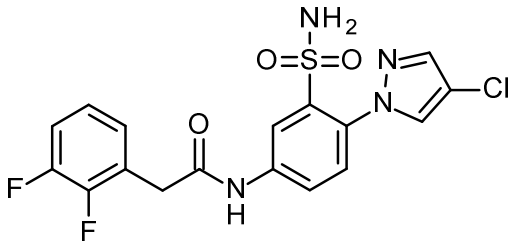


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,5 mg, 0,0135 mmol, 7 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

Ejemplo 87

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida**

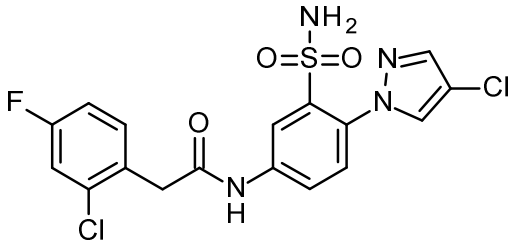


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18,4 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 88

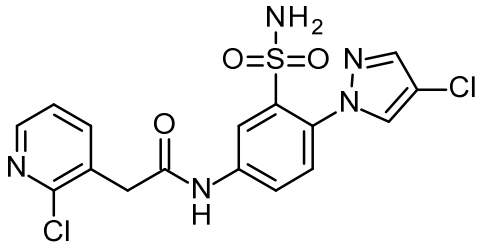
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,5 mg, 0,0327 mmol, 16 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 89

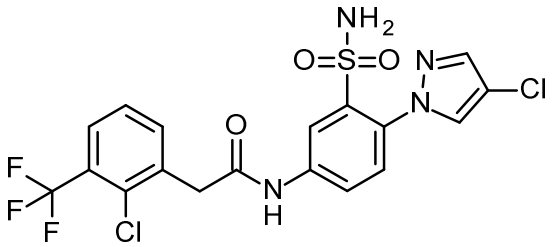
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,3 mg, 0,0500 mmol, 25% de rendimiento, 81 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min, MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Ejemplo 90

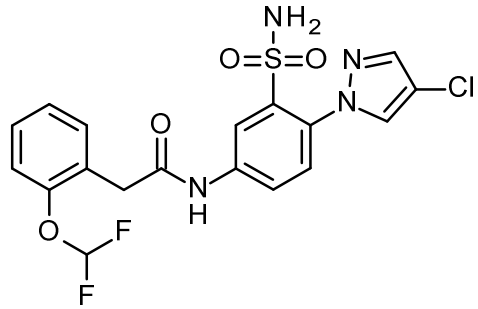
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (30,4 mg, 0,0616 mmol, 31% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 91

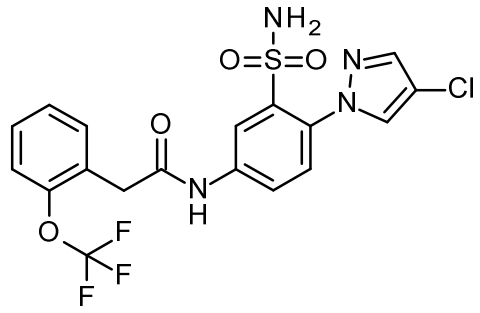
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0453 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Ejemplo 92

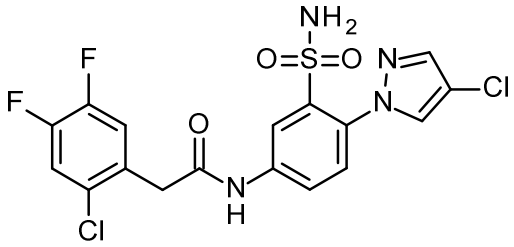
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,1 mg, 0,0297 mmol, 15 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

Ejemplo 93

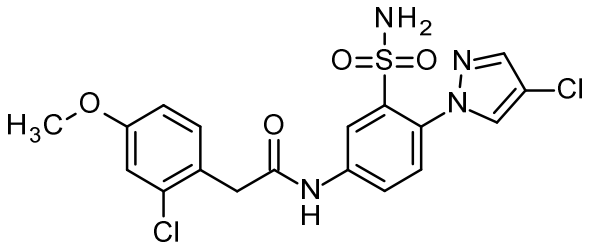
2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (9,8 mg, 0,0212 mmol, 11% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 94

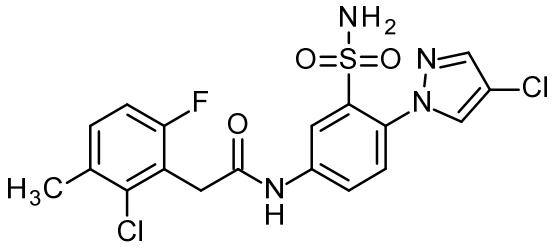
2-(2-cloro-4-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0360 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 95

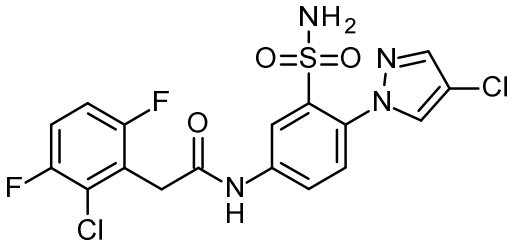
2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18,3 mg, 0,0400 mmol, 20 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

Ejemplo 96

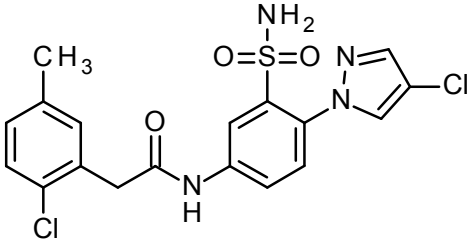
2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,1 mg, 0,0436 mmol, 22 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 97

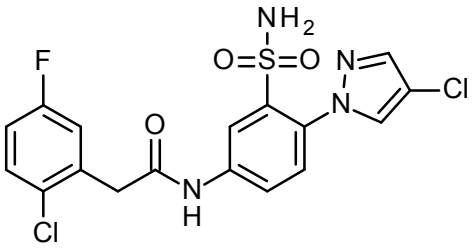
2-(2-cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (29,6 mg, 0,0674 mmol, 34 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 98

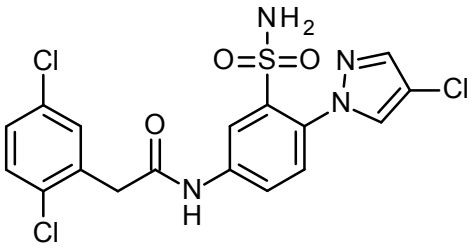
2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,2 mg, 0,0388 mmol, 19 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 99

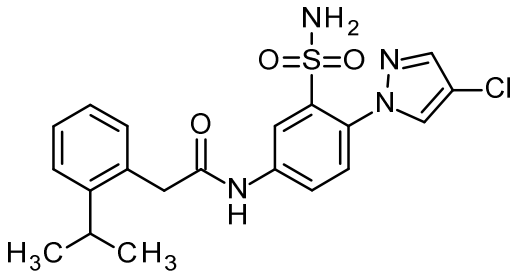
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (26,1 mg, 0,0568 mmol, 28 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 100

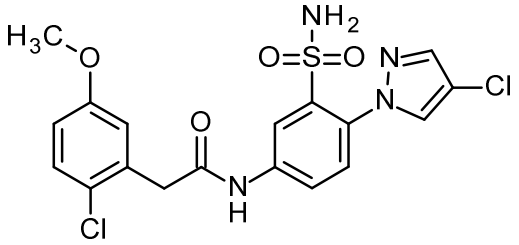
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (24,2 mg, 0,0559 mmol, 28 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

Ejemplo 101

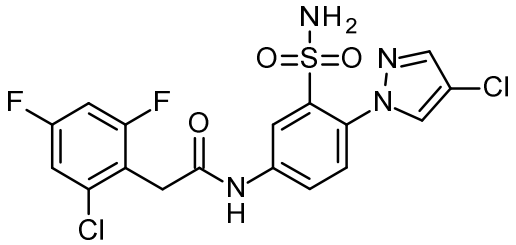
2-(2-cloro-5-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0176 mmol, 9% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 102

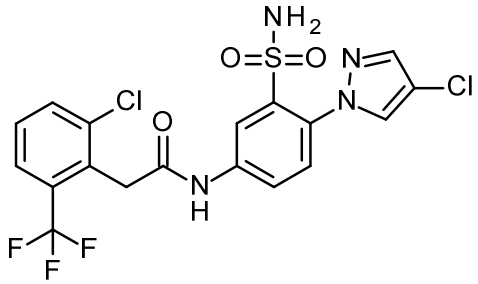
2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,8 mg, 0,0559 mmol, 28 % de rendimiento, 92 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 103

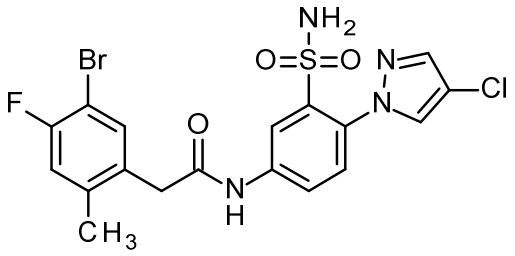
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-6-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (26,7 mg, 0,0541 mmol, 27 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 104

2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida

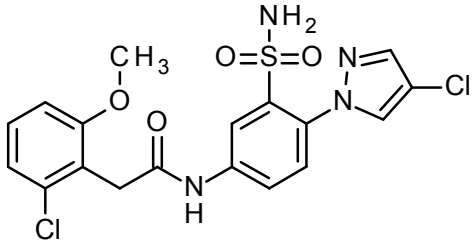


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,2 mg, 0,0223 mmol, 11 % de rendimiento, 83 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

Ejemplo 105

2-(2-cloro-6-metoxifenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida

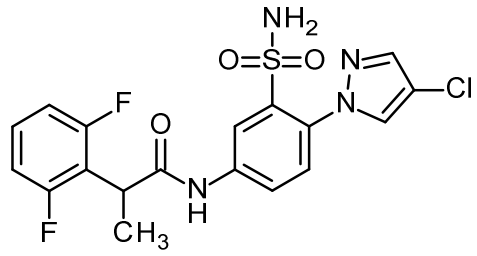


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (23,6 mg, 0,0518 mmol, 26 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 106

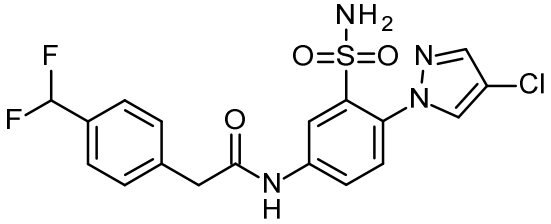
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-difluorofenil)-propanamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido 2-(2,6-difluorofenil)propanoico (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,1 mg, 0,0479 mmol, 24 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 107

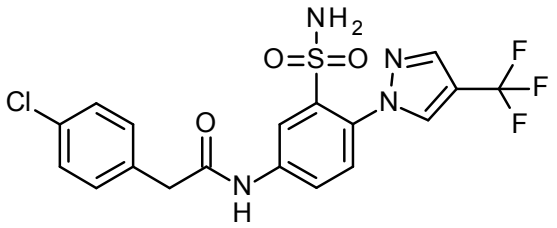
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0454 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 108

2-(4-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida

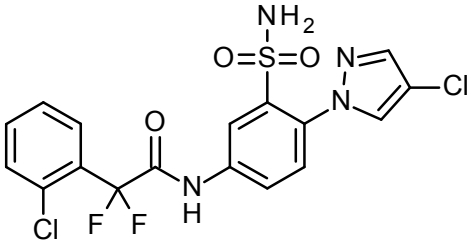


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18,5 mg, 0,0403 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 109

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoro-acetamida

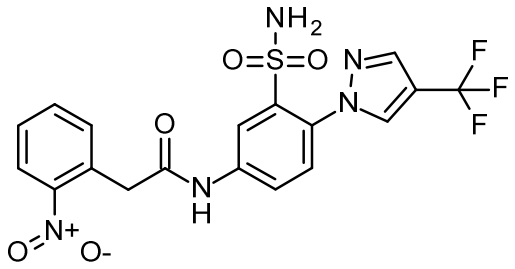


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (3,4 mg, 0,00737 mmol, 4 % de rendimiento, 81 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 110

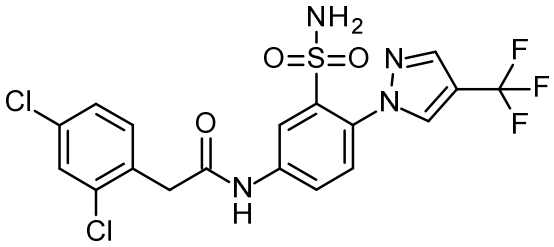
2-(2-nitrofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,0 mg, 0,0298 mmol, 15 % de rendimiento, 91 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 111

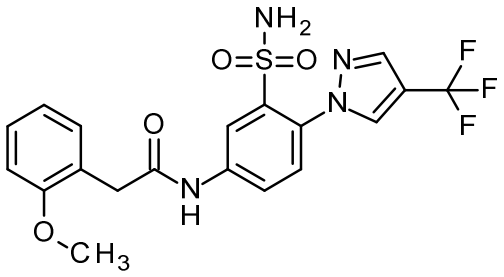
2-(2,4-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0332 mmol, 17% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 112

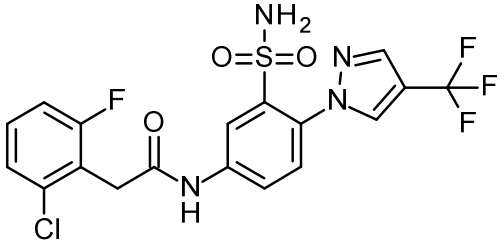
2-(2-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0304 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 113

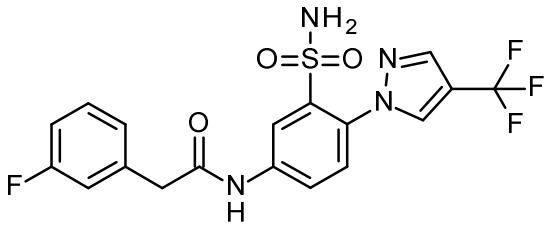
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,0 mg, 0,0210 mmol, 10% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 114

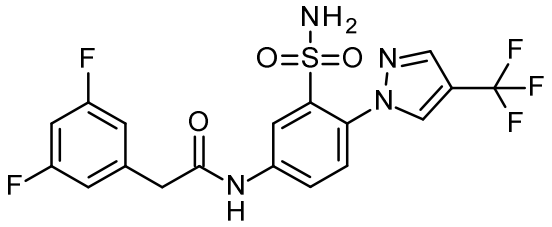
2-(3-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,5 mg, 0,0305 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 115

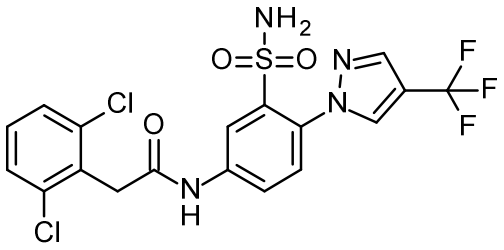
2-(3,5-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0356 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 116

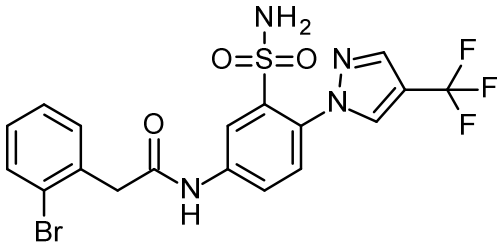
2-(2,6-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15,8 mg, 0,0320 mmol, 16 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 117

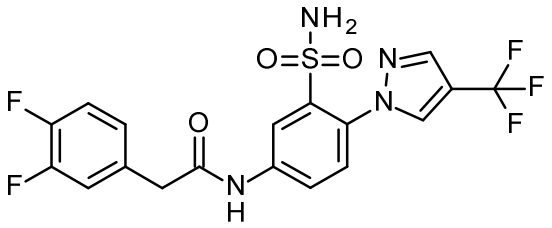
2-(2-bromofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7,4 mg, 0,0147 mmol, 7 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

Ejemplo 118

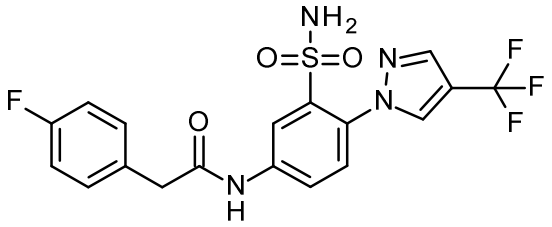
2-(3,4-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,3 mg, 0,0289 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 119

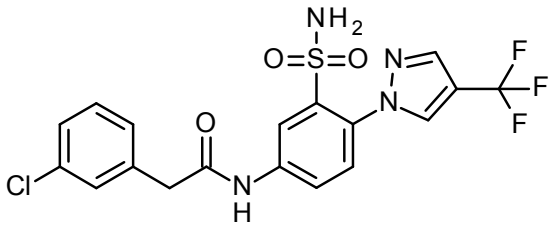
2-(4-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,9 mg, 0,0472 mmol, 24 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 120

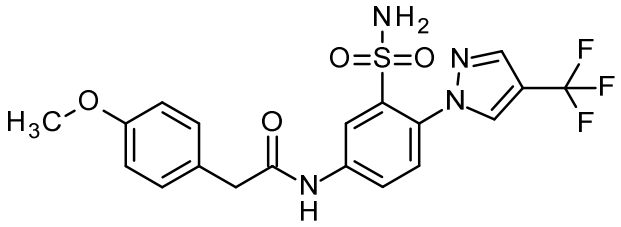
2-(3-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0275 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 121

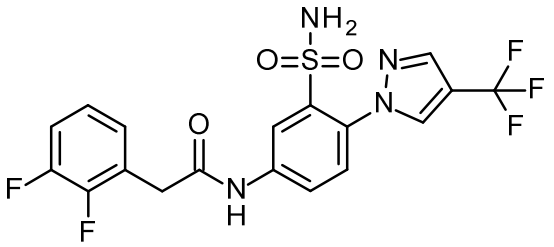
2-(4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,3 mg, 0,0315 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

Ejemplo 122

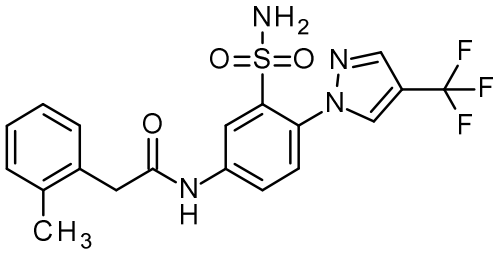
2-(2,3-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,0 mg, 0,0174 mmol, 92 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo 123

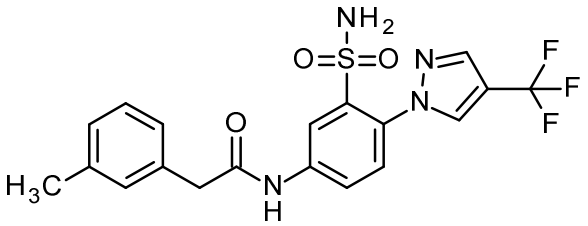
2-(2-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,4 mg, 0,0488 mmol, 24% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 124

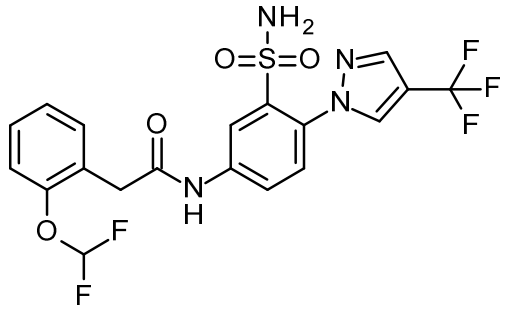
2-(3-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15,8 mg, 0,0360 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

Ejemplo 125

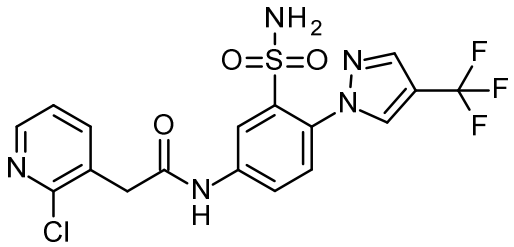
2-[2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (5,3 mg, 0,0108 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 126

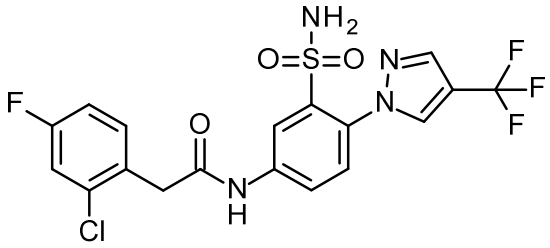
2-(2-Cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,7 mg, 0,0276 mmol, 14 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo 127

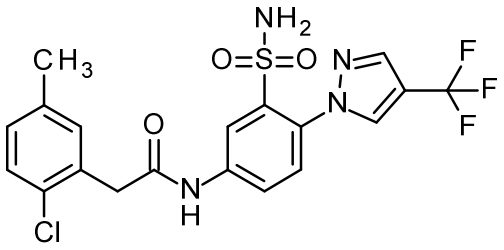
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (9,1 mg, 0,0191 mmol, 10% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 128

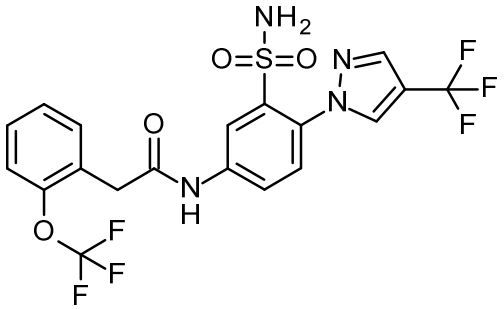
2-(2-cloro-5-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0290 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

Ejemplo 129

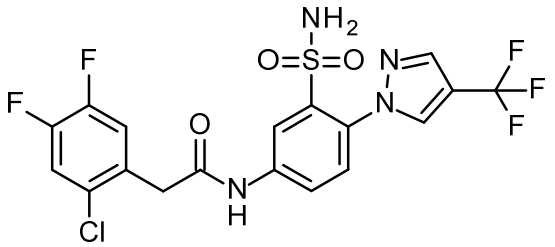
***N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (9,5 mg, 0,0189 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

Ejemplo 130

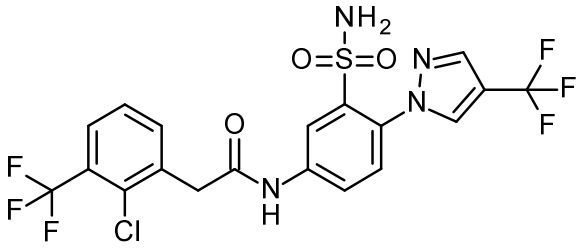
2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0346 mmol, 17% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ejemplo 131

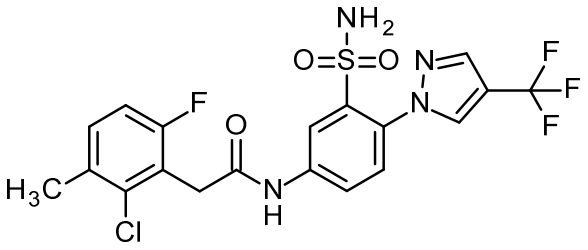
2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15,3 mg, 0,0290 mmol, 15 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 132

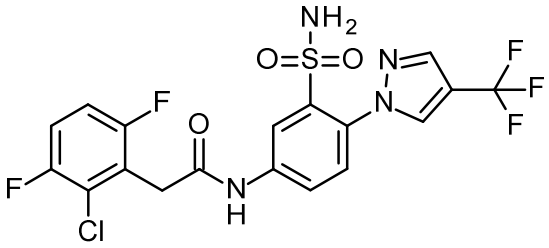
2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,9 mg, 0,0222 mmol, 11 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

Ejemplo 133

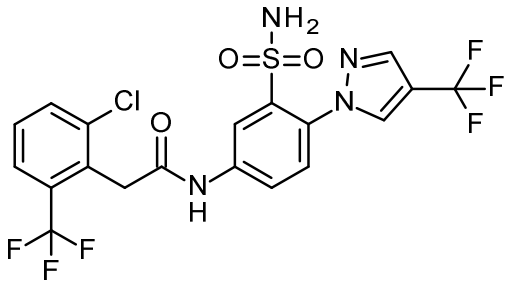
2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0331 mmol, 17% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ejemplo 134

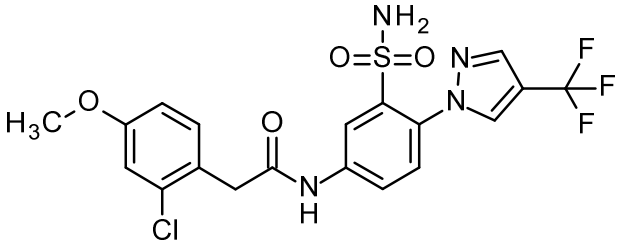
2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,2 mg, 0,0213 mmol, 11 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

Ejemplo 135

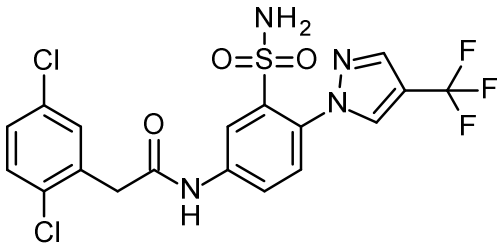
2-(2-cloro-4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0366 mmol, 18% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 136

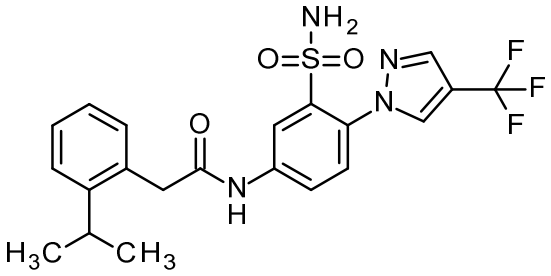
2-(2,5-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,3 mg, 0,0209 mmol, 10 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Ejemplo 137

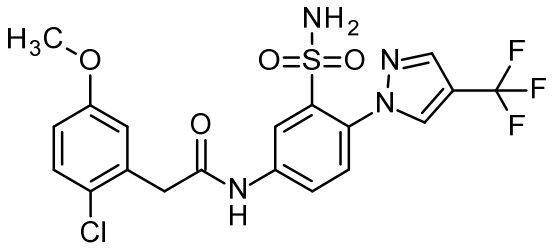
2-(2-isopropilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19,8 mg, 0,0424 mmol, 21 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

Ejemplo 138

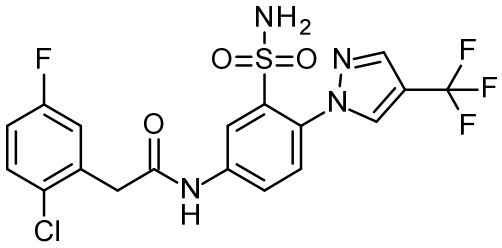
2-(2-cloro-5-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,7 mg, 0,0137 mmol, 7 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 139

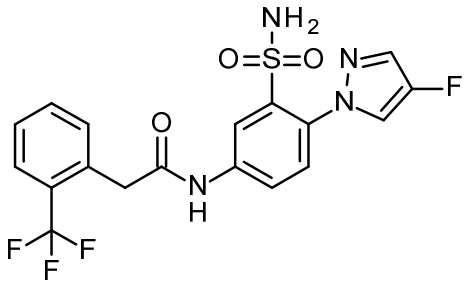
2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0264 mmol, 13 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 140

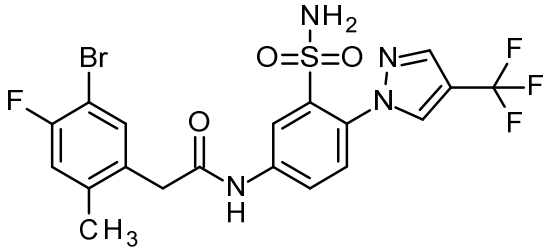
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,8 mg, 0,0267 mmol, 13 % de rendimiento, 92 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 141

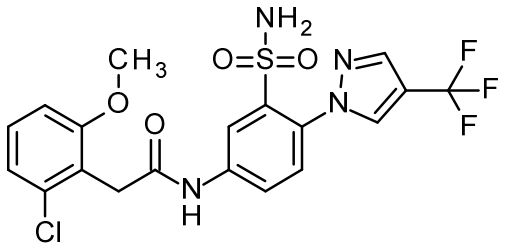
2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19,5 mg, 0,0364 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

Ejemplo 142

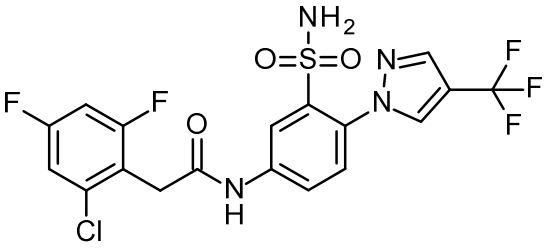
2-(2-cloro-6-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (23,8 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

Ejemplo 143

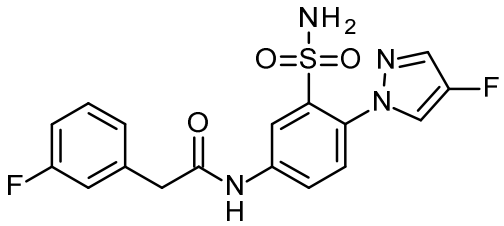
2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7,7 mg, 0,0156 mmol, 8 % de rendimiento, 91 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

Ejemplo 144

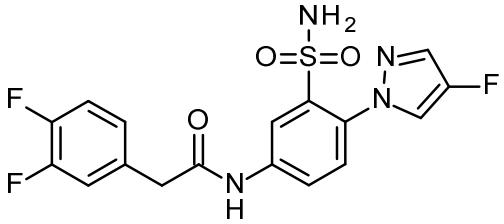
2-(3-fluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0328 mmol, 16% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Ejemplo 145

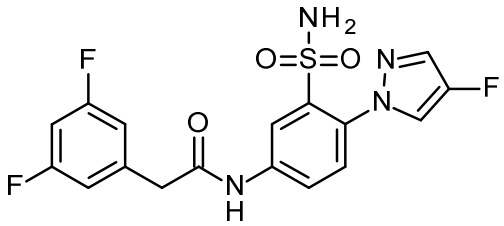
2-(3,4-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,0 mg, 0,0390 mmol, 19% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ejemplo 146

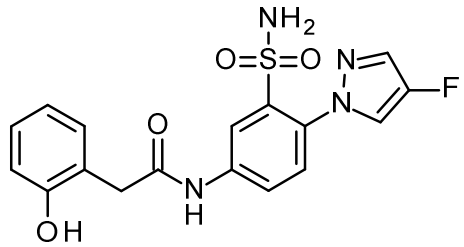
2-(3,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0278 mmol, 14 % de rendimiento, 81 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ejemplo 147

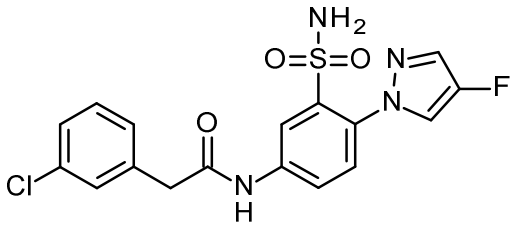
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,8 mg, 0,0225 mmol, 11% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Ejemplo 148

2-(3-clorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

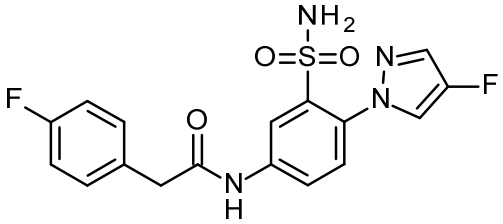


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (15,2 mg, 0,0372 mmol, 19 % de rendimiento, 86 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

Ejemplo 149

2-(4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

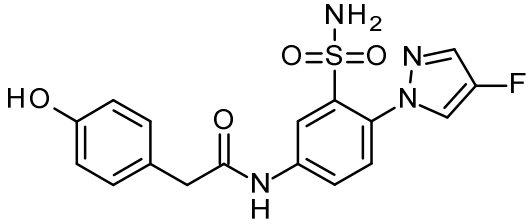


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0517 mmol, 26 % de rendimiento, 92 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 393 $[M+H]^+$

Ejemplo 150

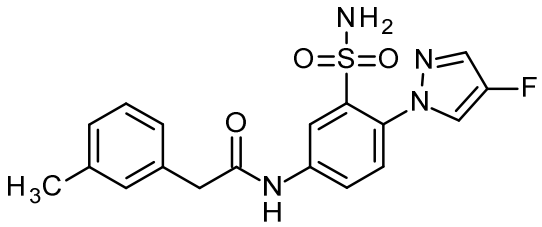
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0356 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

Ejemplo 151

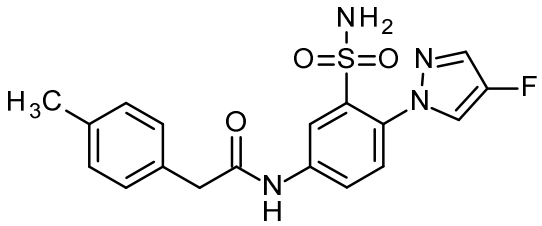
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,1 mg, 0,0157 mmol, 8% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min, MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ejemplo 152

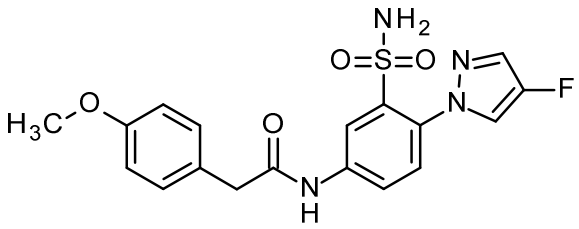
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (11,4 mg, 0,0293 mmol, 15 % de rendimiento, 91 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ejemplo 153

***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida**

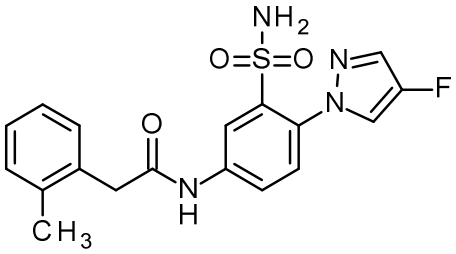


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,8 mg, 0,0539mmol, 27 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min, MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 154

***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

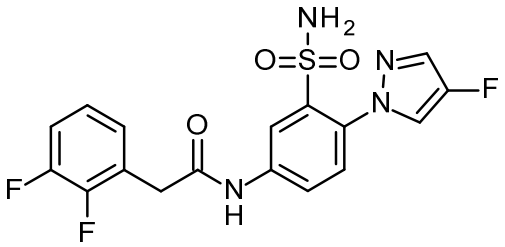


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18,9 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min, MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

Ejemplo 155

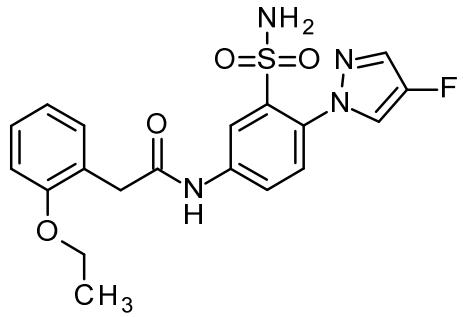
2-(2,3-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,4 mg, 0,0253 mmol, 13 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$

Ejemplo 156

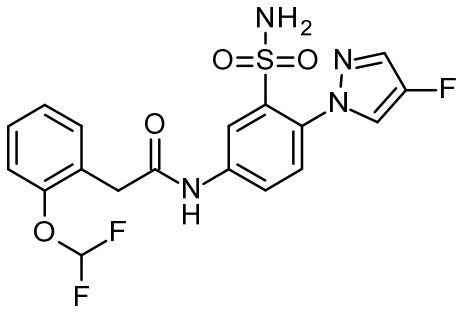
2-(2-etoxifenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,2 mg, 0,0483 mmol, 24 % de rendimiento, 92% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

Ejemplo 157

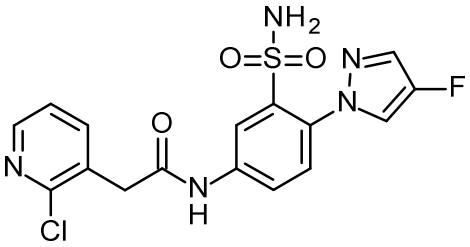
2-[2-(difluorometoxi)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0338 mmol, 17 % de rendimiento, 88 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 158

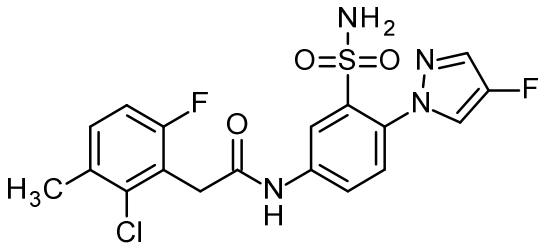
2-(2-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7,1 mg, 0,0173 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

Ejemplo 159

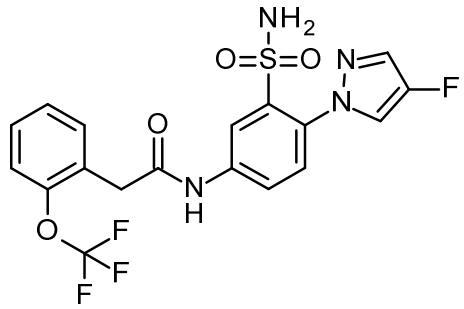
2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,7 mg, 0,0401 mmol, 20 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Ejemplo 160

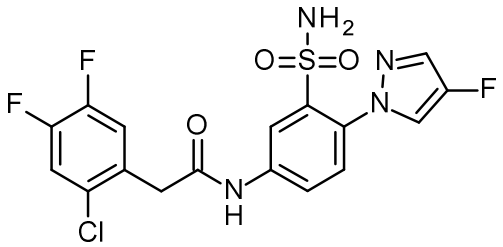
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,4 mg, 0,0358 mmol, 18 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo 161

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]

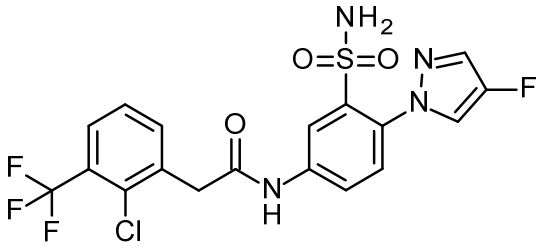


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,4 mg, 0,0144 mmol, 7% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 162

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida

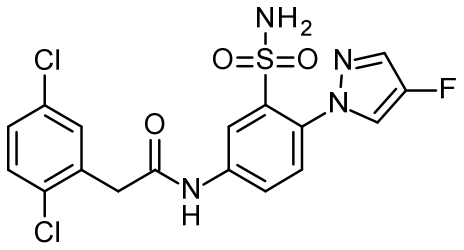


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,6 mg, 0,0285 mmol, 14% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 163

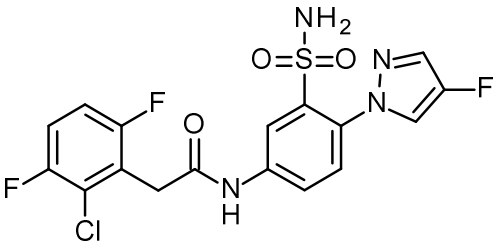
2-(2,5-diclorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,8 mg, 0,0311 mmol, 16% de rendimiento, 92% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 164

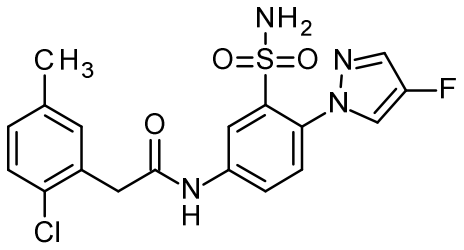
2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19,1 mg, 0,0429 mmol, 22 % de rendimiento, 90 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

Ejemplo 165

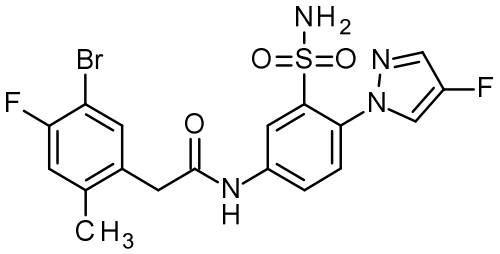
2-(2-cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,6 mg, 0,0487 mmol, 24 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 423 $[M+H]^+$

Ejemplo 166

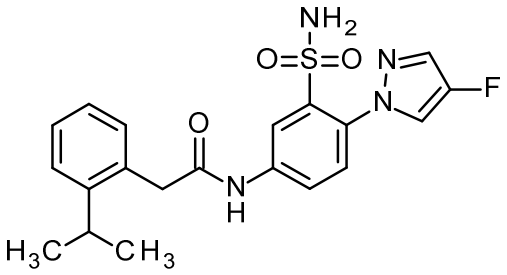
2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0282 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

Ejemplo 167

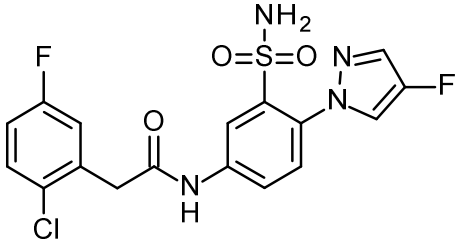
***N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,3 mg, 0,0511 mmol, 26 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ejemplo 168

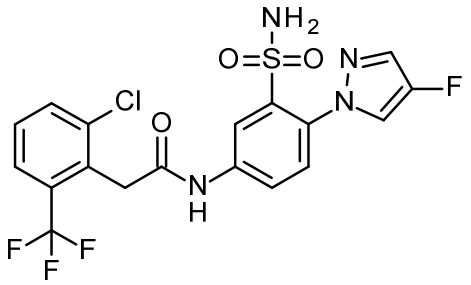
2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,7 mg, 0,0391 mmol, 20 % de rendimiento, 84 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 169

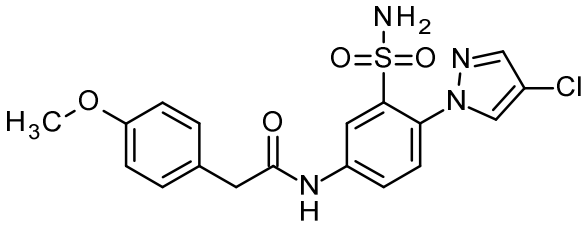
2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,8 mg, 0,0226 mmol, 11 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min, MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 170

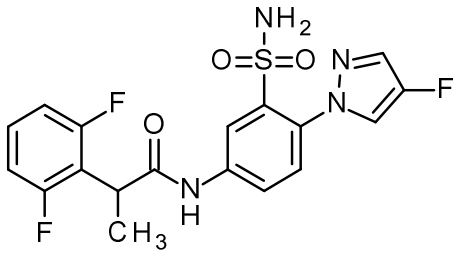
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,2 mg, 0,0290 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

Ejemplo 171

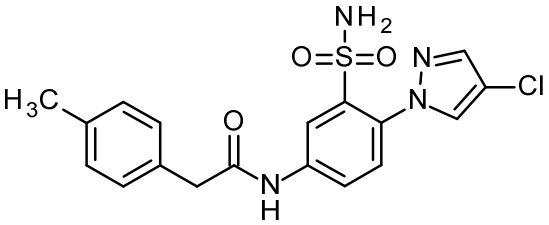
2-(2,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-propanamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (12,2 mg, 0,0287 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

Ejemplo 172

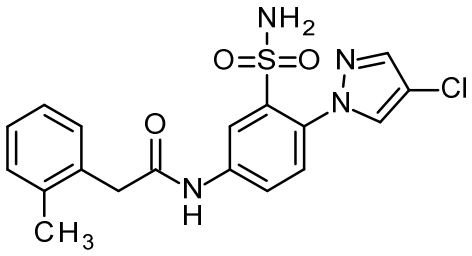
***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,8 mg, 0,0217 mmol, 11% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min, MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 173

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

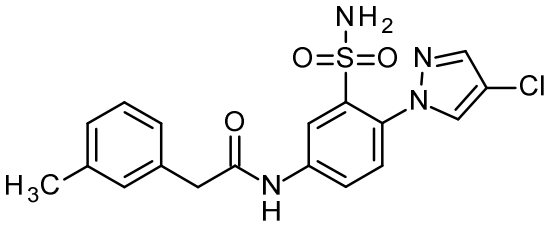


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0338 mmol, 17 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 174

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida**

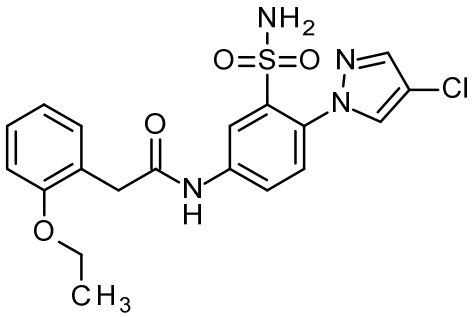


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (27,3 mg, 0,0674 mmol, 34 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

Ejemplo 175

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida**

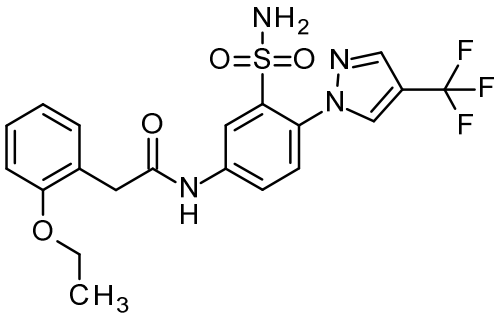


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,3 mg, 0,0651 mmol, 33 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$

Ejemplo 176

2-(2-etoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

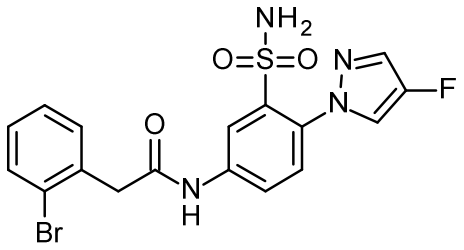


De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4,9 mg, 0,0105 mmol, 5 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

Ejemplo 177

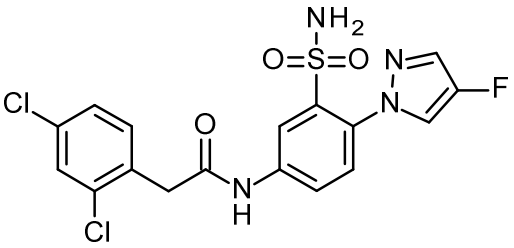
2-(2-bromofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0395 mmol, 20 % de rendimiento, 91 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

Ejemplo 178

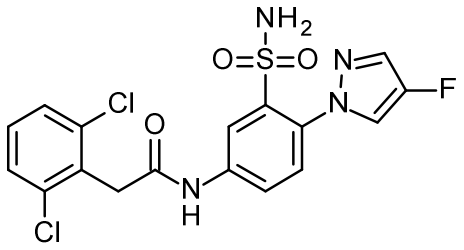
2-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8,3 mg, 0,0187 mmol, 9 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 179

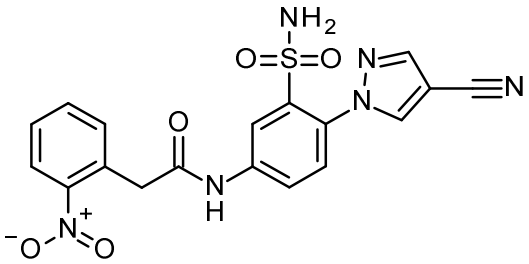
2-(2,6-diclorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0451 mmol, 23 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

Ejemplo 180

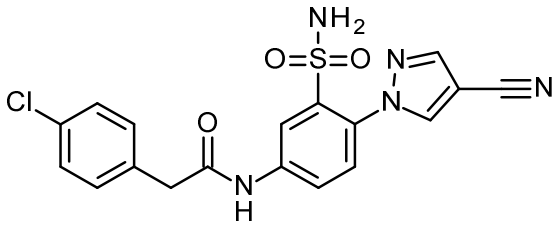
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-nitrofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19,0 mg, 0,0446 mmol, 22 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

Ejemplo 181

2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

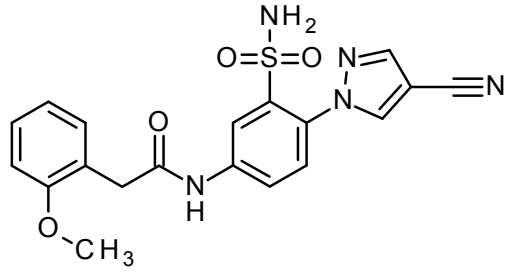


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,8 mg, 0,0428 mmol, 21 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ejemplo 182

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida**

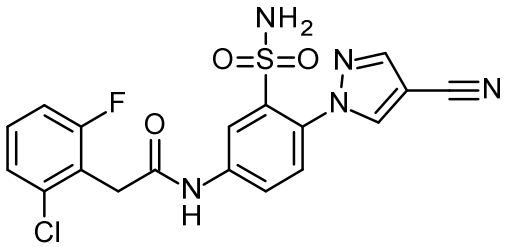


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (24,1 mg, 0,0586 mmol, 29% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Ejemplo 183

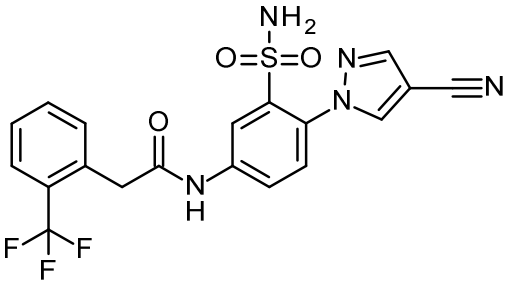
2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (37,3 mg, 0,0860 mmol, 43% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo 184

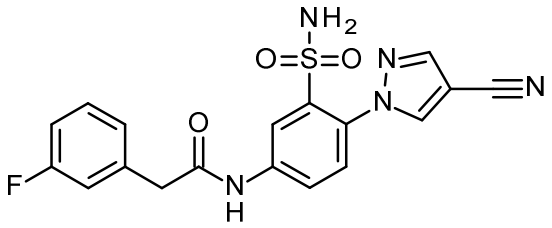
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,1 mg, 0,0625 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 185

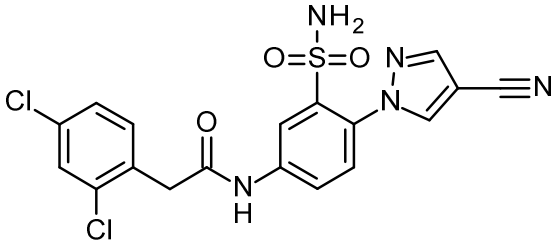
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (24,7 mg, 0,0618 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

Ejemplo 186

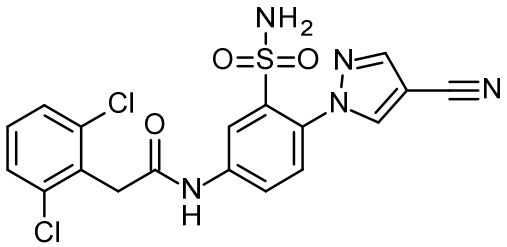
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0575 mmol, 29% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 187

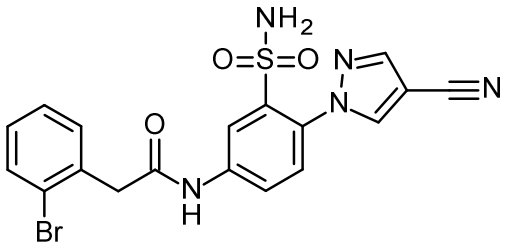
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,6-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (27,8 mg, 0,0617 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 188

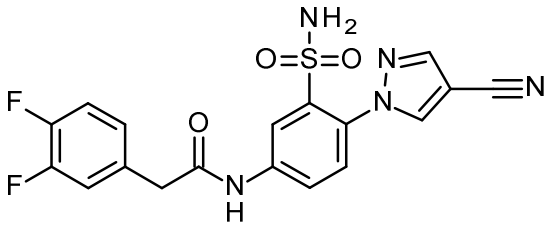
2-(2-bromofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (32,0 mg, 0,0695 mmol, 35 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo 189

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida**

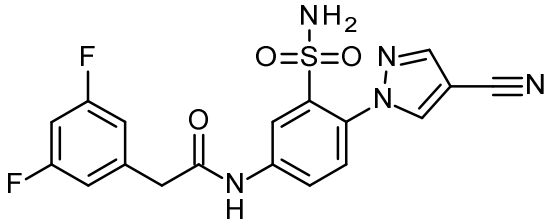


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y (3,4-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4,0 mg, 0,00958 mmol, 5 % de rendimiento, 86 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 190

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida**

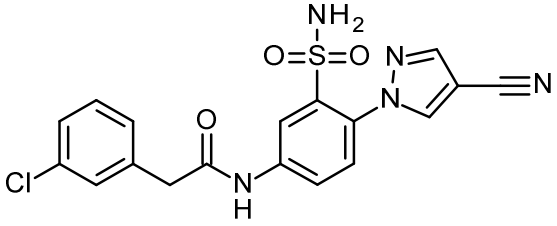


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,2 mg, 0,0149 mmol, 7% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 191

2-(3-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

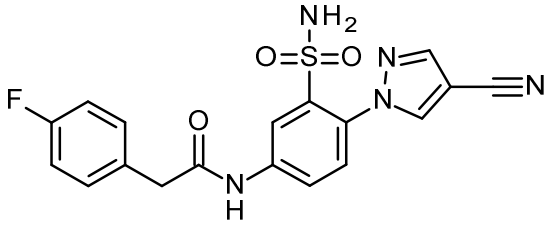


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,6 mg, 0,0688 mmol, 34% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ejemplo 192

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida**

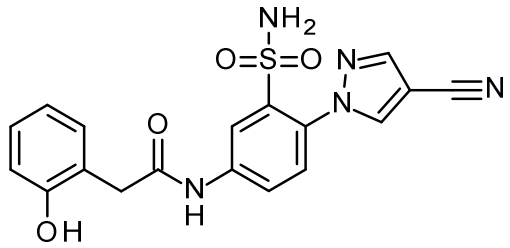


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (8:7 mg, 0,0218 mmol, 11 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0:99 min; MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

Ejemplo 193

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida**

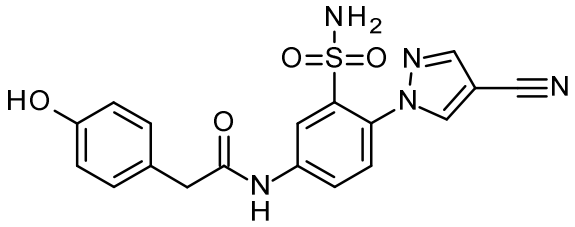


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18:5 mg, 0,0466 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0:88 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Ejemplo 194

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida**

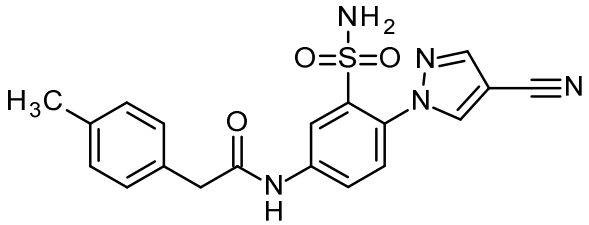


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-hidroxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,4 mg, 0,0362 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0:79 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

Ejemplo 195

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**

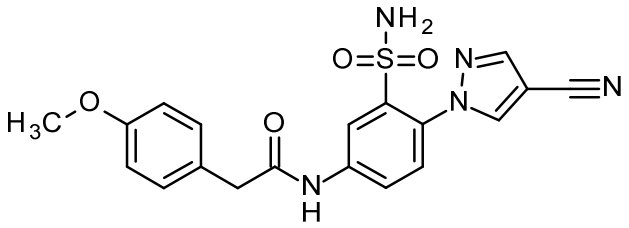


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (27,2 mg, 0,0688 mmol, 34% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ejemplo 196

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida**

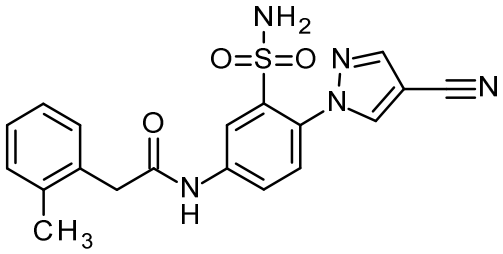


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,9 mg, 0,0629 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

Ejemplo 197

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida**

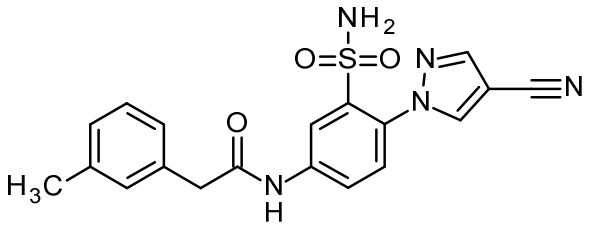


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0377 mmol, 19 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ejemplo 198

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida**

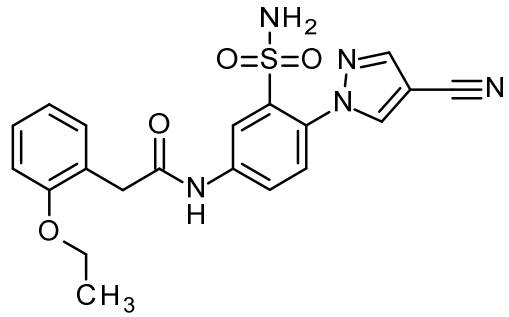


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (22,0 mg, 0,0556 mmol, 28 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Ejemplo 199

***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida**

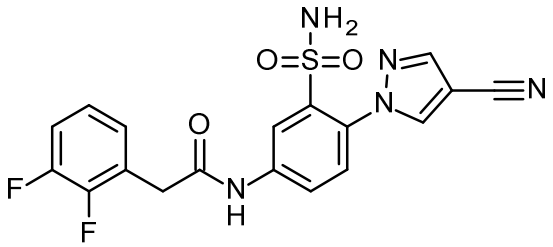


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-etoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (27,6 mg, 0,0649 mmol, 32 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

Ejemplo 200

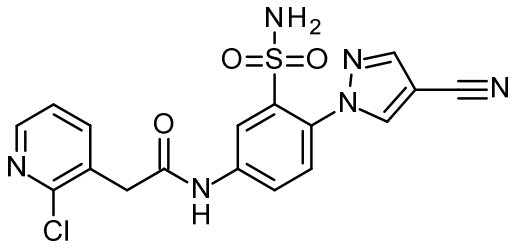
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,0 mg, 0,0671 mmol, 34 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 201

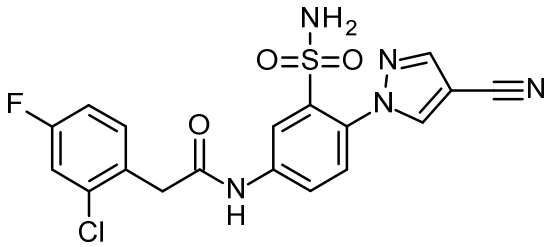
2-(2-cloropiridin-3-il)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0497 mmol, 25% de rendimiento, 92% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ejemplo 202

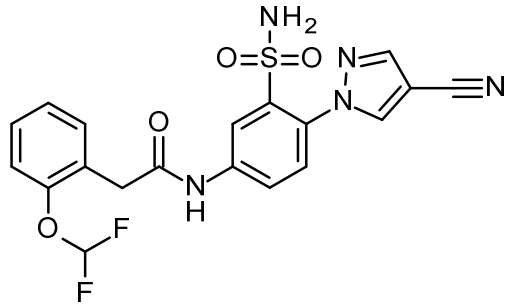
2-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (23,4 mg, 0,0539 mmol, 27 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo 203

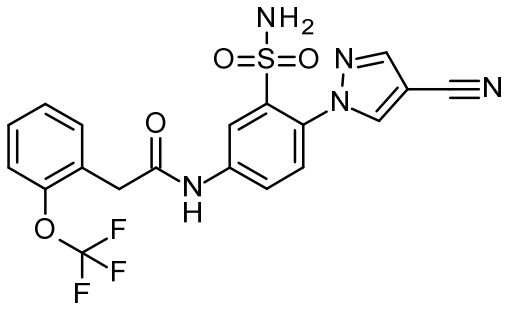
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(difluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,4 mg, 0,0635 mmol, 32 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

Ejemplo 204

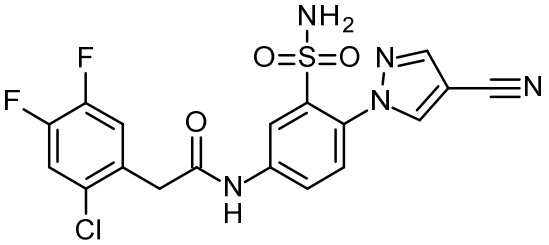
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,1 mg, 0,0539 mmol, 27 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo 205

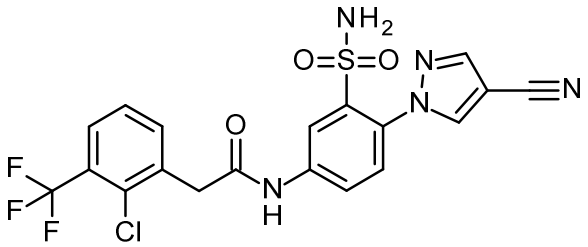
2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,5-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (16,5 mg, 0,0365 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo 206

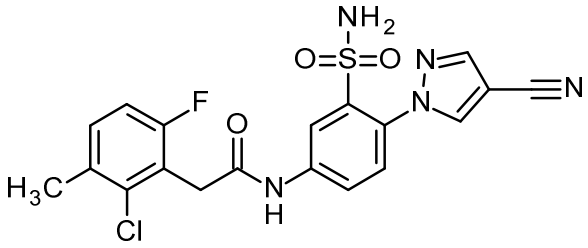
2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,4 mg, 0,0298 mmol, 15% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 207

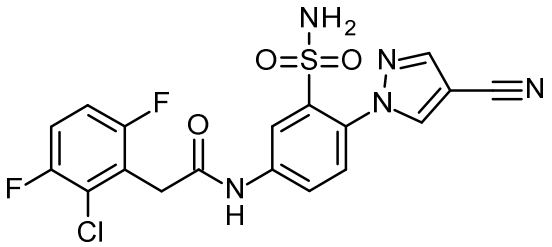
2-(2-Cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (28,1 mg, 0,0627 mmol, 31 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$

Ejemplo 208

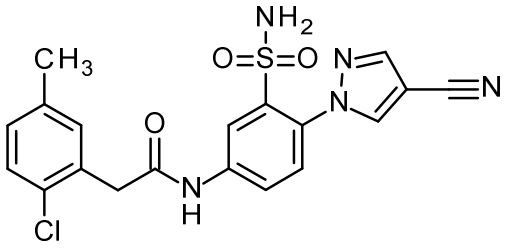
2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-3,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (6,5 mg, 0,0144 mmol, 7% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo 209

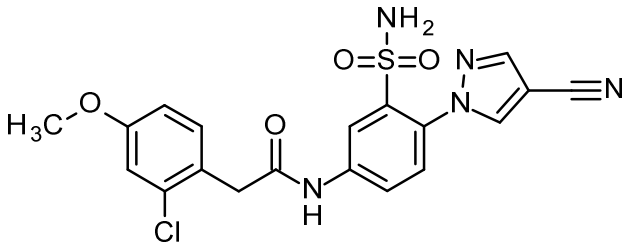
2-(2-cloro-5-metilfenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-metilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (19,4 mg, 0,0451 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

Ejemplo 210

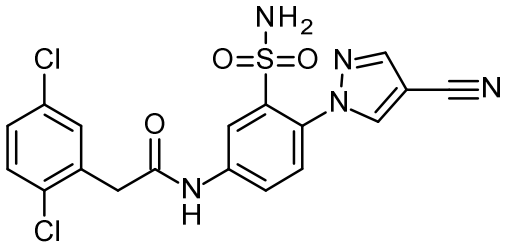
2-(2-cloro-4-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (14,9 mg, 0,0334 mmol, 17% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo 211

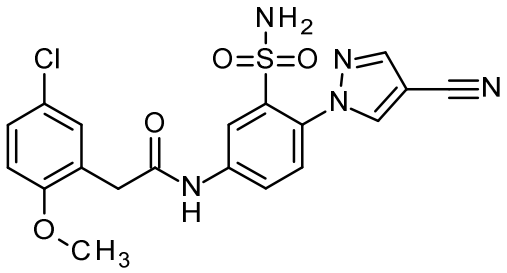
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,5-diclorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0380 mmol, 19 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 212

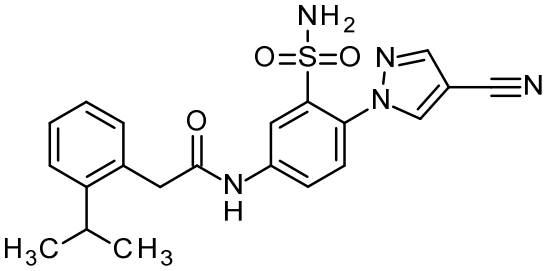
2-(5-cloro-2-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (5-cloro-2-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (26,8 mg, 0,0601 mmol, 30 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo 213

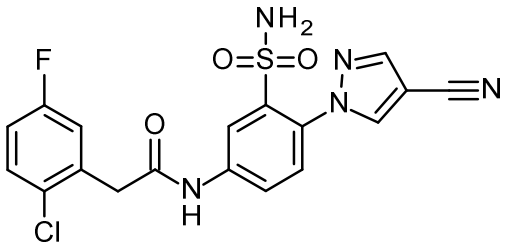
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(propan-2-il)fenil]-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-isopropilfenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (33,3 mg, 0,0786 mmol, 39 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

Ejemplo 214

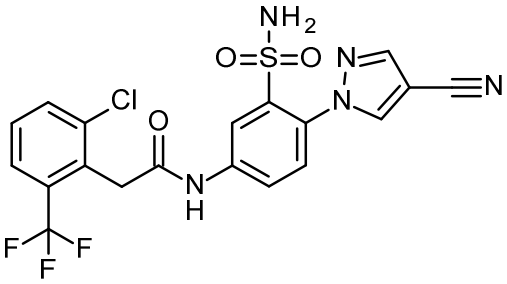
2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (23,0 mg, 0,0530 mmol, 27 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min, MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo 215

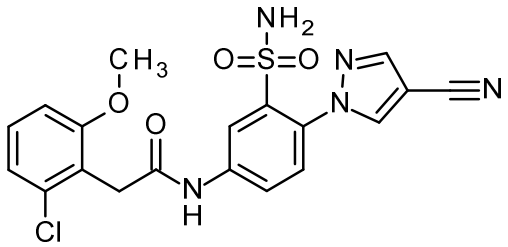
2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (25,0 mg, 0,0517 mmol, 26 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 216

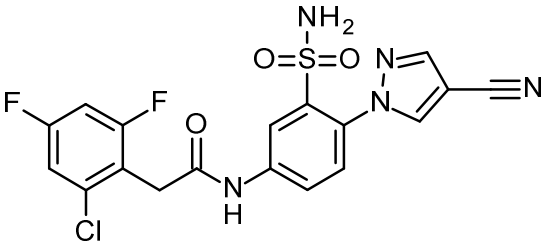
2-(2-cloro-6-metoxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-metoxifenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (7,8 mg, 0,0175 mmol, 9 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo 217

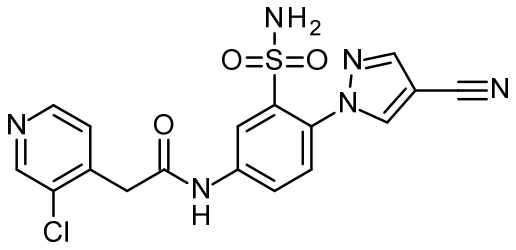
2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-4,6-difluorofenil)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (18,0 mg, 0,0398 mmol, 20 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo 218

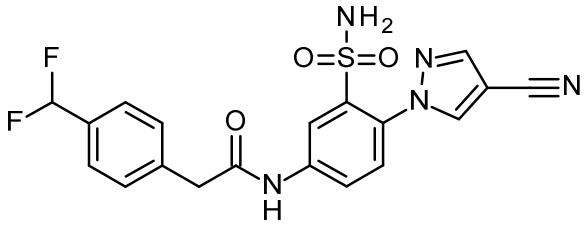
2-(3-cloropiridin-4-il)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (31,2 mg, 0,0748 mmol, 37 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

Ejemplo 219

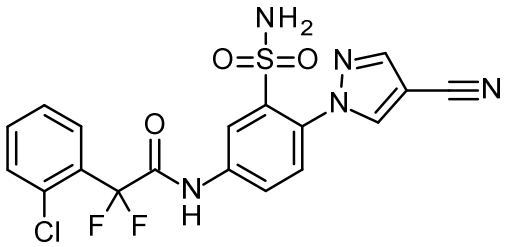
***N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)-fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (21,8 mg, 0,0505 mmol, 25 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Ejemplo 220

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida

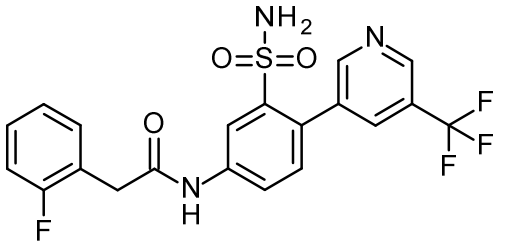


De acuerdo con el procedimiento general GP5.2, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-clorofenil)(difluoro)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (10,9 mg, 0,0241 mmol, 12 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo 221

2-(2-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetamida



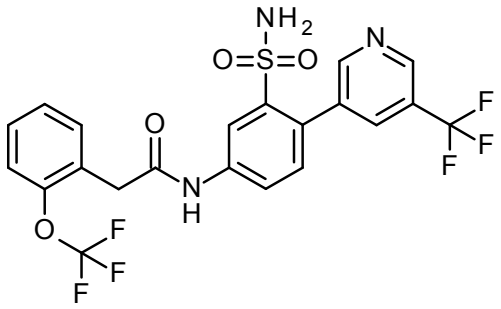
De acuerdo con el procedimiento general GP6, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,126 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (29,2 mg, 0,189 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0309 mmol, 25 % de rendimiento durante 2 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,52 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 222

***N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometoxi)-fenil]acetamida**



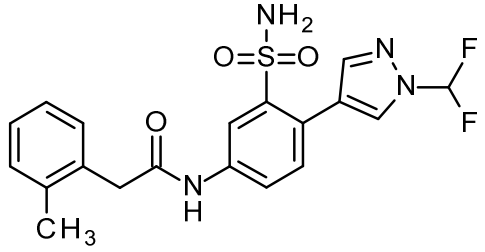
De acuerdo con el procedimiento general GP6, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,126 mmol) y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]acético (41,7 mg, 0,189 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0270 mmol, 21 % de rendimiento durante 2 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 520 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,34 - 7,49 (m, 6H), 7,51 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 223

***N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-metilfenil)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP6, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137

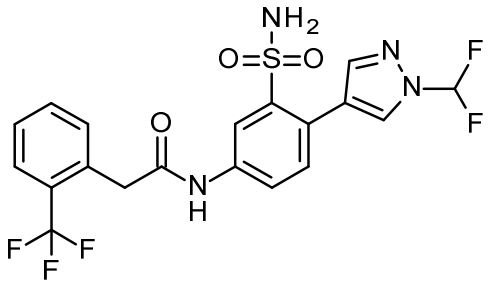
mmol) y ácido (2-metilfenil)acético (30,8 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (13 mg, 0,0309 mmol, 23 % de rendimiento durante 2 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,72 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 224

***N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



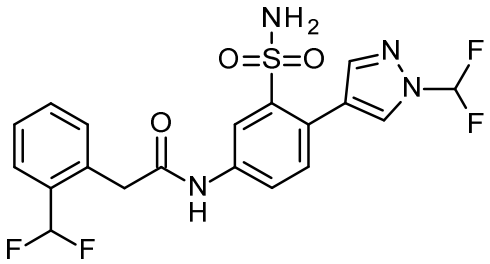
De acuerdo con el procedimiento general GP6, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (42,0 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0295 mmol, 22 % de rendimiento durante 2 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 225

2-[2-(difluorometil)fenil]-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



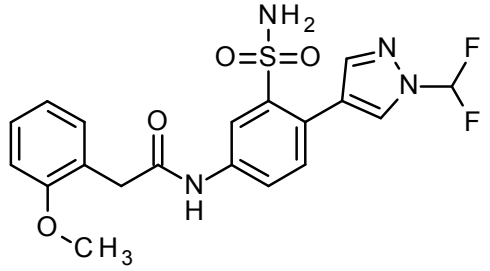
De acuerdo con el procedimiento general GP6, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido [2-(difluorometil)fenil]acético (38,2 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0307 mmol, 22 % de rendimiento durante 2 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,30 - 7,56 (m, 6H), 7,60 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 226

***N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-metoxifenil)-acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137

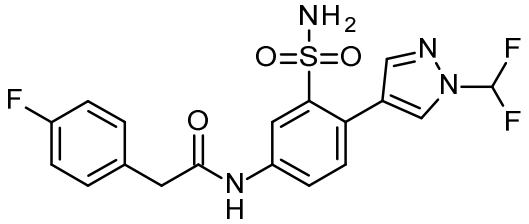
mmol) y ácido (2-metoxifenil)acético (34,1 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (15 mg, 0,0344 mmol, 25 % de rendimiento durante 2 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,91 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 227

***N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(4-fluorofenil)-acetamida**



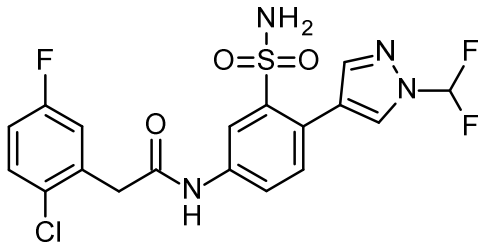
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (4-fluorofenil)acético (31,6 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0330 mmol, 24 % de rendimiento durante 2 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,68 (s, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 228

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



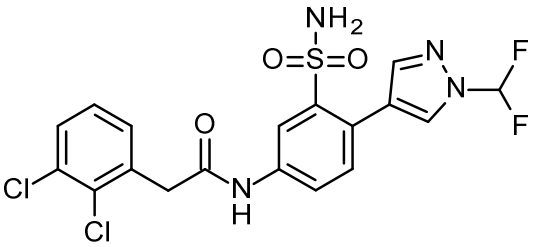
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2-cloro-5-fluorofenil)acético (38,7 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (13 mg, 0,0283 mmol, 21 % de rendimiento durante 2 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,20 (td, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 229

2-(2,3-diclorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (2,3-diclorofenil)acético (42,1 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en

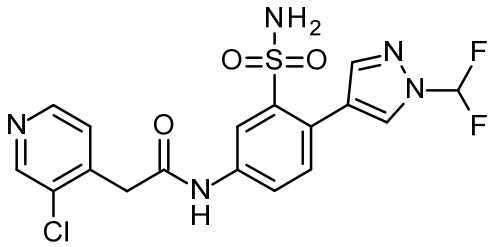
el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (14 mg, 0,0295 mmol, 22 % de rendimiento durante 2 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,33 - 7,45 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 230

2-(3-cloropiridin-4-il)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



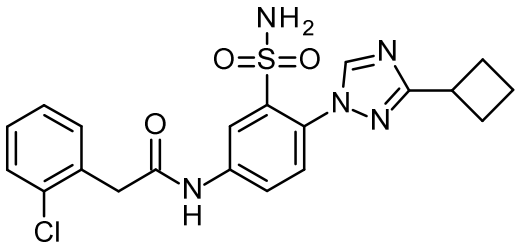
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (47,0 mg, 0,137 mmol) y ácido (3-cloropiridin-4-il)acético (35,2 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (11 mg, 0,0249 mmol, 18 % de rendimiento durante 2 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,96 (s, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 231

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclobutil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



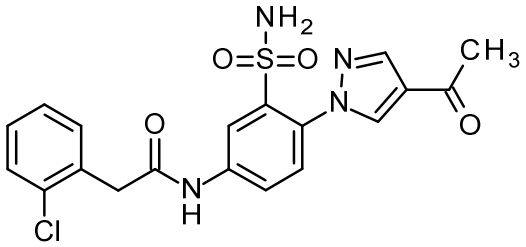
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 3-ciclobutil-1*H*-1,2,4-triazol (167 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (8,8 mg, 0,0197 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,85 - 1,97 (m, 1H), 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,22 - 2,32 (m, 4H), 3,63 (quin, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,50 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 232

***N*-[4-(4-acetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 1-(1*H*-pirazol-4-il)etanona (149 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra

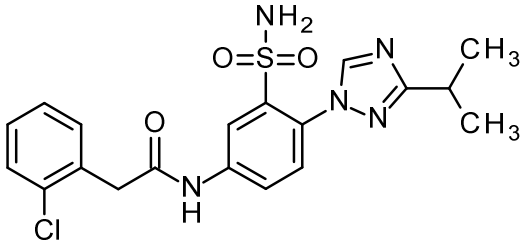
HPLC preparativa (YMC Triart 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (5,4 mg, 0,0125 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,44 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 233

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



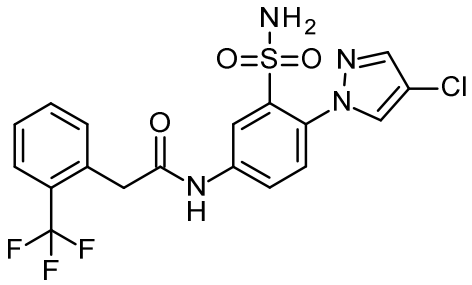
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (350 mg, 0,904 mmol), 3-isopropil-1*H*-1,2,4-triazol (51 mg, 1,36 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (231 mg, 1,36 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (16 mg, 0,0369 mmol, 4 % de rendimiento durante 4 etapas, 96 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min, MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,28 (d, 6H), 3,05 (sept,, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 234

***N*-[4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)-fenil]acetamida**



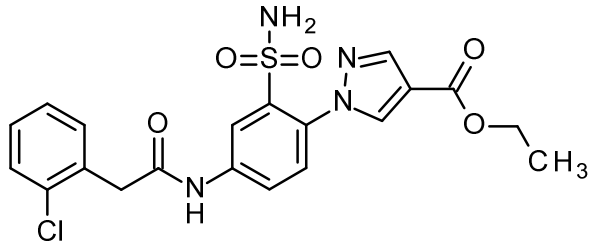
De acuerdo con los procedimientos generales GP3.3 y GP4.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (500 mg, 1,18 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (362 mg, 1,77 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (70 mg, 0,153 mmol, 13 % de rendimiento durante 2 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,99 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,48 - 7,58 (m, 3H), 7,67 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 - 8,38 (m, 2H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 235

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 0,645 mmol), 1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (544 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-

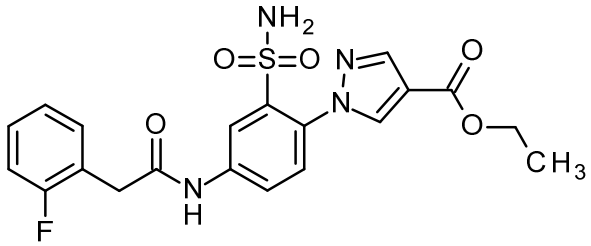
clorofenil)acético (661 mg, 3,88 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (22 mg, 0,0475 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,91 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 236

1-(4-{[(2-fluorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo



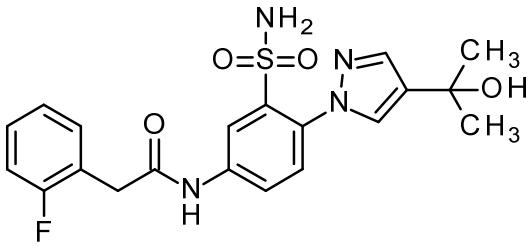
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 0,645 mmol), 1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (544 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (596 mg, 3,88 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguido de otra HPLC preparativa (YMC Triart 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (28 mg, 0,0627 mmol, 10 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,29 (t, 3H), 3,81 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 237

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



Una solución de bromuro de metilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano 1,4M (4,8 ml, 6,72 mmol) se añadió lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC a una solución de 1-(4-{[(2-fluorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (250mg, 0,600 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La agitación a 0°C continuó durante 2 horas, seguida de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío.

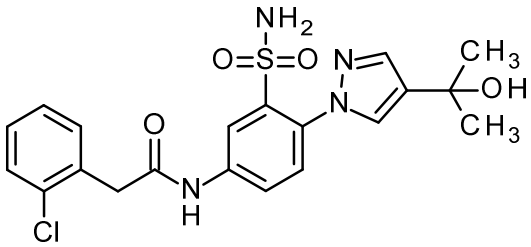
La purificación mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) seguida de HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) condujo al compuesto del título (25 mg, 0,0578 mmol, 10 %, 95 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 238

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



Una solución de bromuro de metilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano 1,4M (2,8 ml, 3,89 mmol) se añadió lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 ºC a una solución de 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,324 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La agitación a 0°C continuó durante 2 horas, seguida de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío.

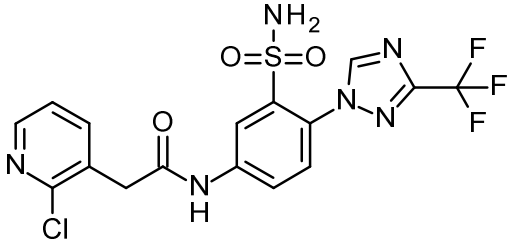
La purificación mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ, 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) condujo al compuesto del título (30 mg, 0,0668 mmol, 21%, 97% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,45 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,98 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 239

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



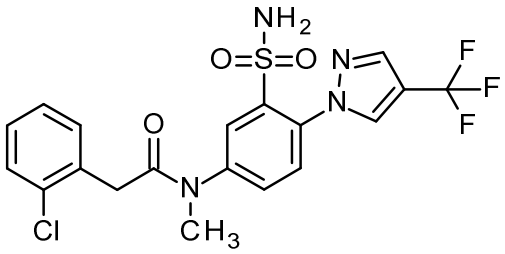
De acuerdo con el procedimiento general GP5.1, 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloropiridin-3-il)acético (0,40 mmol) se convirtieron en el compuesto del título (4,0 mg, 0,00868 mmol, 4 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,97 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,04 - 9,06 (m, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 240

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



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (200 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató en porciones con hidruro de sodio (14,4 mg, 0,39 mmol, 65% de pureza). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió solución de iodometano 2M en metil-*terc*-butiléter y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con soluciones de cloruro de amonio y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a vacío condujo a 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)-N-metilacetamida que se volvió a disolver en metanol (1 ml). Se añadió amoniaco acuoso (1 ml, 33%) y la agitación continuó durante la noche. Se añadió un segundo lote de amoniaco acuoso (1 ml, 33%) y la agitación continuó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) para

proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,0592 mmol, 15 % de rendimiento, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: NMe superpuesto por señal de agua, 3,55 - 3,90 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 1H), 7,39 – 7,44 (m, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 2H), 7,71 - 7,78 (m, 1H), 7,80 – 7,84 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 241 y Ejemplo 242

Se disolvió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (81,7 mg, 0,079 mmol) y di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (42,9 mg, 0,089 mmol) en tolueno (1,2 ml), se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con argón y luego se calentó a reflujo (dando como resultado un color marrón). En un matraz separado se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (600 mg, 1,79 mmol) y 4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol (294 mg, 2,15 mmol) en tolueno (1,2 ml), se evacuó y se llenó nuevamente tres veces con argón y se añadió luego a la solución caliente de catalizador. Se añadió fosfato de potasio (758 mg, 3,58 mmol) y se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a vacío proporcionó una mezcla cruda de dos regioisómeros que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

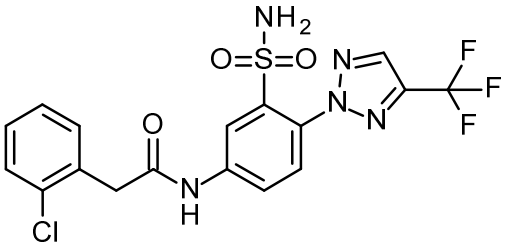
El intermedio de la etapa previa se volvió a disolver en metanol (9 ml), se añadió paladio sobre carbón (90 mg, 10% de carga) y se agitó durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración seguido de concentración a vacío.

El intermedio crudo se volvió a disolver en DMF (10 ml). Se añadió ácido (2-clorofenil)acético (383 mg, 2,25 mmol), HATU (855 mg, 2,25 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (775 mg, 5,99 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se extrajo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró y se concentró a vacío.

El intermedio de la etapa previa se volvió a disolver en metanol (5 ml) y se añadió amoniaco acuoso (2,5 ml, 33%), luego se agitó durante la noche. Se añadió un segundo lote de amoniaco acuoso (2 ml, 33%) y se agitó nuevamente durante la noche. Se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar los dos regioisómeros 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida (17 mg, 0,0370 mmol, 2% de rendimiento, 85 % de pureza) y 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida (11 mg, 0,0239 mmol, 1% de rendimiento, 90% de pureza), que podían separarse bajo esas condiciones de HPLC.

Ejemplo 241

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

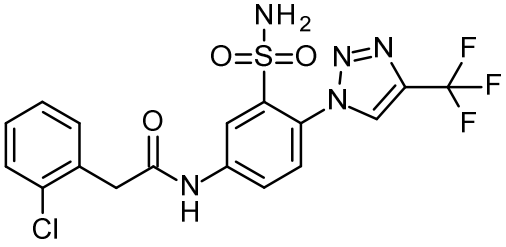


LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 6H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 242

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

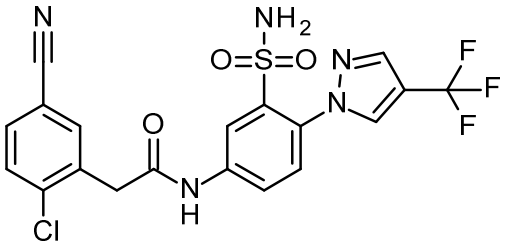


LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ejemplo 243

2-(2-cloro-5-cianofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-fenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (50 mg, 0,11 mmol) en ácido trifluoroacético (0,25 ml) y se trató en porciones con *N*-iodosuccinimida (111 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego a 65 ºC durante 3,5 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10%, luego se neutralizó (a pH8) con solución acuosa de bicarbonato de sodio y otra etapa de lavado con agua. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío.

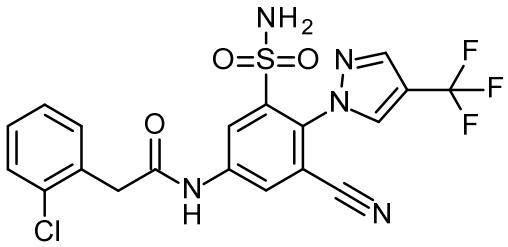
Se volvió a disolver en DMSO (0,5 ml) en un tubo de presión, se añadió cianuro de cobre(I) (14,6 mg, 0,16 mmol) y *N,N*-dimetiletilenediamina (14,4 mg, 0,16 mmol) y el tubo de presión sellado se calentó a 140 ºC durante dos horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) seguida de una segunda HPLC preparativa (Chiralpak IA 5µ 250x30mm, etanol/hexano + 0,1 Vol-% de dietilamina) y una tercera HPLC preparativa (Chiralpak IE 5µ 250x30mm, etanol/hexano + 0,1% en volumen de dietilamina) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 0,0103 mmol, 9 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, cloroformo-d) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 – 7,98 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H).

Ejemplo 244

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-ciano-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-fenil}acetamida



Se añadió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (51,4 mg, 0,10 mmol), *N*-ciano-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida, (54,5 mg, 0,20 mmol), hexafluoroantimoniato de tris(acetonitril)pentametilciclopentadienilrodio(III) (8,3 mg, 0,01 mmol) y carbonato de plata (11,0 mg, 0,04 mmol) en un tubo de presión, se enjuagó con argón, luego se añadió dioxano (0,5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%) para proporcionar 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-ciano-5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida.

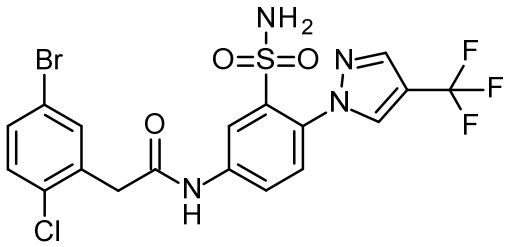
Este intermedio se volvió a disolver en metanol (2 ml) y se añadió amoniaco acuoso (1 ml, 25%), luego se agitó a 50 ºC durante la noche, se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 0,0130 mmol, 13 % de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de 1H (400MHz, cloroformo-d) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 245

2-(5-bromo-2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



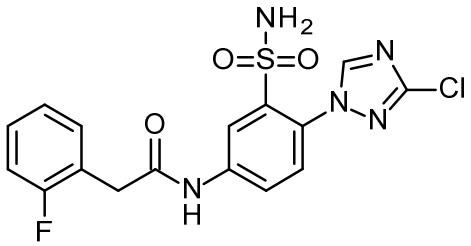
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (100 mg, 0,22 mmol) en ácido trifluoroacético, se añadió *N*-bromosuccinimida (48,4 mg, 0,27 mmol) y se agitó a 60 ºC durante la noche. Se añadió otra porción de *N*-bromosuccinimida (19,4 mg, 0,11 mmol) y se agitó nuevamente a 60 ºC durante la noche. Se añadió agua (1 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) seguida de otra HPLC preparativa (Chiralpak ID 5µ 250x30mm, etanol/hexano + 0,1% de ácido trifluoroacético) y otra etapa de lavado con HCl 1M proporcionó 2-(5-bromo-2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (8,3 mg, 0,0154 mmol, 7 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 537/539 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,53 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 246

***N*-[4-(3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



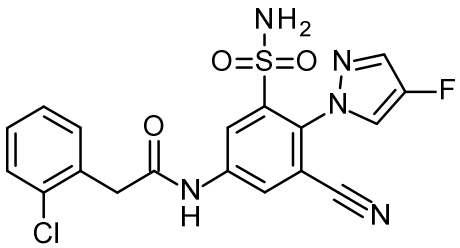
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.5, GP3.3 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (161 mg, 1,03 mmol), 3-cloro-1*H*-1,2,4-triazol (201 mg, 1,56 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (273 mg, 1,77 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), seguido de una segunda HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) y de una tercera HPLC preparativa (YMC Triart C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (13 mg, 0,0317 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,54 - 7,66 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 247

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-ciano-4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-fenil]acetamida



Se añadió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida (51,4 mg, 0,11 mmol), *N*-ciano-4-metil-*N*-fenilbencenosulfonamida, (58,7 mg, 0,22 mmol), hexafluoroantimonato de tris(acetonitrilo)pentametilciclopentadienilrodio(III) (8,3 mg, 0,01 mmol) y carbonato de plata (11,9 mg, 0,04 mmol) en un tubo de presión, se enjuagó con argón, luego se añadió dioxano (0,5 ml). El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 130 ºC durante la noche. Se añadió agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron a vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-ciano-5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil]acetamida.

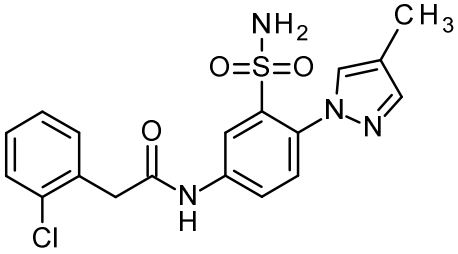
Este intermedio se volvió a disolver en metanol (2 ml) y se añadió amoniaco acuoso (2 ml), luego se agitó a 50 ºC durante la noche. Se añadió agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. La purificación mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) seguida de HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) proporcionó el compuesto del título (4,9 mg, 0,0113 mmol, 10 % de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, metanol-d_4) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 248

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



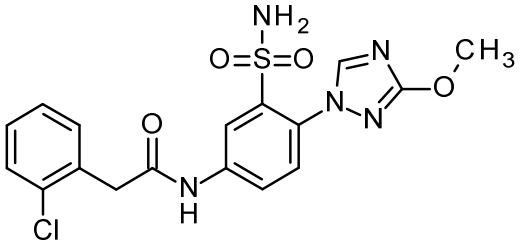
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (170 mg, 306 µmol) en diclorometano (8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (142 µl, 1,84 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (71 µl, 0,92 mmol) y la agitación continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 21% de rendimiento, 99% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,10 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 249

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



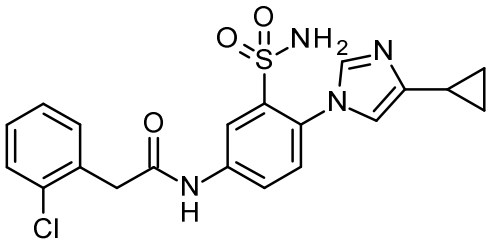
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida (17 mg, 18 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (0,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (13,7 µl, 178 µmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (13,7 µl, 178 µmol) y la agitación continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (4,3 mg, 47% de rendimiento, 82% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,26 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 250

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



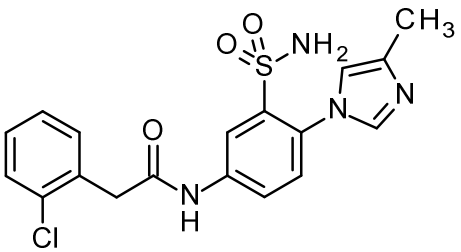
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (35,0 mg, 60,2 µmol) en diclorometano (1,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (231 µl, 3,0 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (13,7 µl, 178 µmol) y la agitación continuó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 51% de rendimiento, 99% de pureza).

LC-MS (Método D): Rt = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 251

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



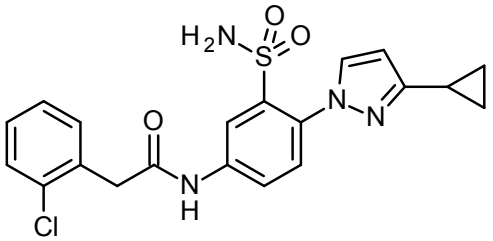
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenil}acetamida (69,5 mg, 125 µmol) en diclorometano (4,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (480 µl, 6,3 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 22% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,14 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 252

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



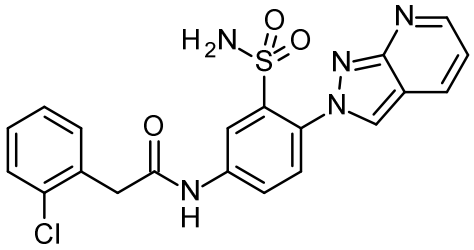
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (306 mg, 527 µmol) en diclorometano (6,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (410 µl, 5,3 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 5% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 253

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



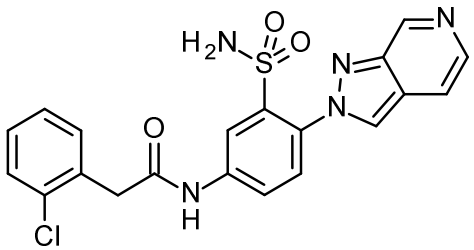
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)fenil}acetamida (751 mg, 863 µmol, 68% de pureza) en diclorometano (11 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió más ácido trifluoroacético (2,66 ml, 34,5 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 11% de rendimiento, 98% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 254

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



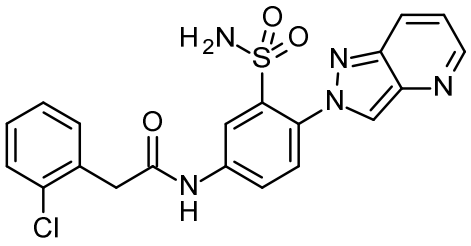
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida (1,09 g, 1,84 mmol) en diclorometano (24 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,4 ml, 18 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 26% de rendimiento, 99% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 255

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



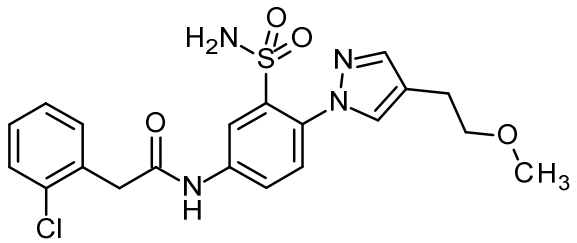
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida (405 mg, 171 µmol, 25% de pureza) en diclorometano (2,2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (790 µl, 10 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 25% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,32 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 256

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



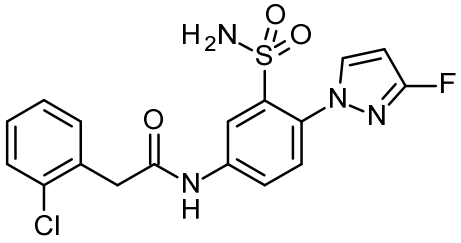
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (551 mg, 570 µmol, 62% de pureza) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (203 mg, 74% de rendimiento, 94% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 257

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (840 mg, 601 µmol, 40% de pureza) en diclorometano (7,7 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,3 ml, 30 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se

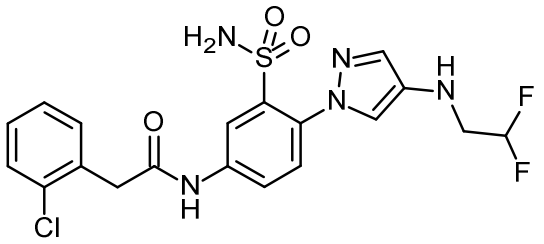
purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 14% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 409 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,26 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 258

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



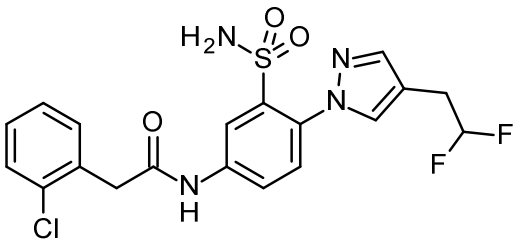
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida (190 mg, 184 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (2,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (710 µl, 9,2 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 14% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,34 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 259

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



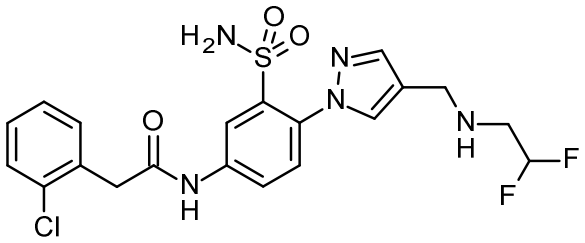
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (336 mg, 222 µmol, 40% de pureza) en diclorometano (4,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (860 µl, 11 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 62% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,12 (td, 2H), 6,22 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 260

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



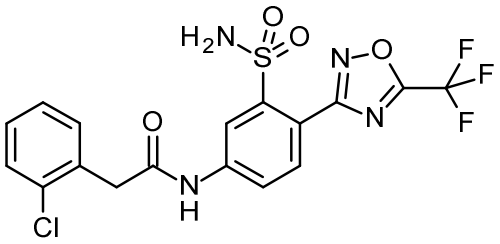
Se disolvió {[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de *terc*-butilo (75,0 mg, 102 µmol) en diclorometano (3,0 µl) y se trató con ácido trifluoroacético (390 µl, 5,1 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 16% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,87 (td, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,01 (tt, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 261

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



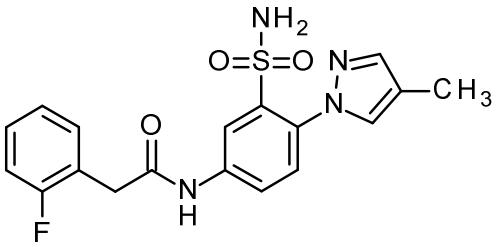
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida (112 mg, 156 µmol, 85% de pureza) en diclorometano (3,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (600 µl, 7,8 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 10% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 262

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



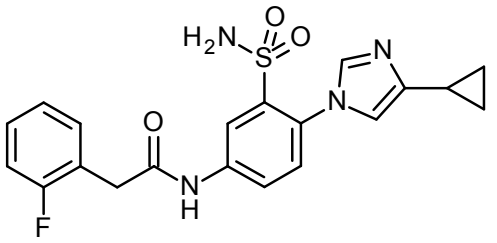
Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (599 mg, 65% de pureza, 1,003 mmol) en diclorometano (29 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (514 µl, 6,67 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido trifluoroacético (257 µl, 334 µmol) y la agitación continuó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 96% de pureza).

LC-MS (Método D): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,09 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 263

***N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)-acetamida**



Se disolvió *N*-{4-(4-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (50,0 mg, 44,3 µmol, 50% de pureza) en diclorometano (280 µl) y se trató con ácido trifluoroacético (170 µl, 2,2 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La

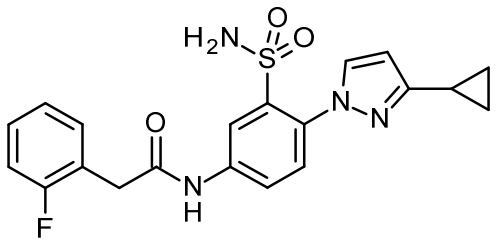
mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 11% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 264

***N*-[4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)-acetamida**



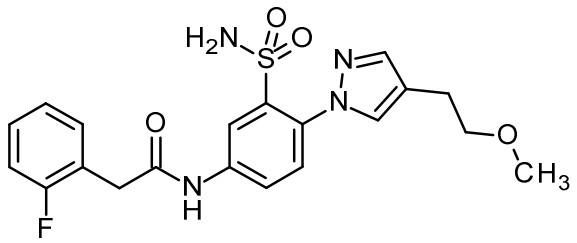
Se disolvió *N*-{4-(3-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (507 mg, 494 µmol, 55% de pureza) en diclorometano (3,2 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (230 µl, 3,0 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más ácido trifluoroacético (799 µl, 10,4 mmol) y la agitación continuó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 53% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0,69 (m, 2H), 0,93 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,95 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 265

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



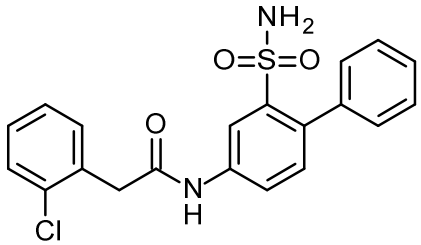
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (500 mg, 566 µmol, 66% de pureza) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (197 mg, 72% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 266

2-(2-clorofenil)-*N*-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (300 mg, 776 µmol) y ácido fenilborónico (113 mg, 931 µmol) en DMF (10 ml), seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (127 mg,

155 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,2 ml, 1,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas. Luego, se añadió acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo 1/1) para proporcionar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida 260 mg (99% de pureza, 78% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,33 min; MS (ESIneg): m/z = 427 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,28 - 6,37 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (260 mg, 607 µmol) en THF (15 ml) y se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 6,46 mg, 60,7 µmol). El matraz se evacuó y se purgó con hidrógeno (1 bar) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 4-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (90,0 mg, 226 µmol) en DMF (4,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (46,2 mg, 271 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) y HATU (129 mg, 339 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 ºC durante 16 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional la siguiente etapa.

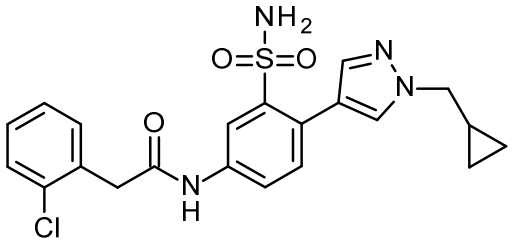
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il}acetamida (490 mg, 889 µmol) en diclorometano (2 ml) y se trató con ácido tríflico (2,0 ml, 26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se evaporó y el crudo se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de NaOH/NaCl (30 g / 5 g en 90 g de agua). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 97% de pureza, 12 % de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,04 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 267

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol), 1-(ciclopropilmetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (216 mg, 872 µmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 µmol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol) en *n*-propanol (3,6 ml). Luego se añadió fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 µmol) y carbonato de potasio acuoso (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 80 ºC. El crudo se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (240 mg, 480 µmol) en metanol (4,9 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (210 µl, 7,2 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC hasta completar la reacción y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se particionó entre diclorometano y agua, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2%

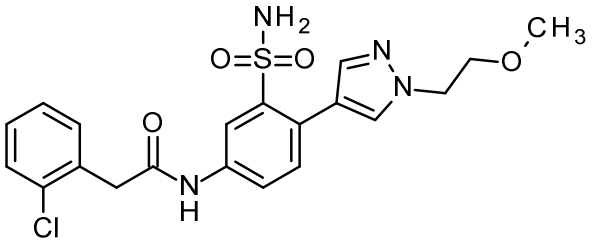
de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto final (9,20 mg, 95% de pureza, 4% de rendimiento durante 2 etapas)

LC-MS (Método B): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,30 - 0,43 (m, 2H), 0,50 - 0,59 (m, 2H), 1,21 - 1,34 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 1H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 268

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



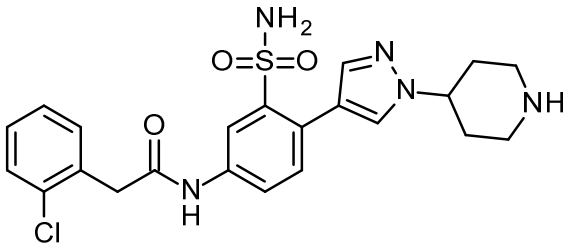
Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (190 mg, 641 µmol) en DMF (4,5 ml) y se añadieron HATU (390 mg, 1,03 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (131 mg, 769 µmol).La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50 ºC. Posteriormente, se añadieron agua y diclorometano, las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (70,0 mg, 95% de pureza, 23% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 449 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 269

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



Se disolvió 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 451 µmol) en DMF (3,2 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (92,3 mg, 541 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (390 µl, 2,3 mmol) y HATU (274 mg, 721 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

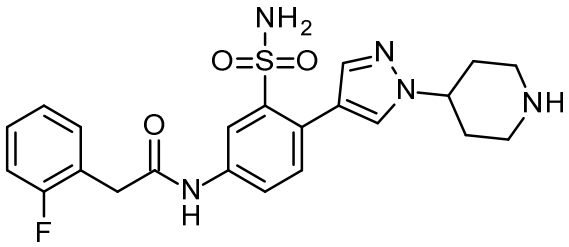
Se disolvió 4-[4-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 453 µmol) en diclorometano (2,7 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente dos veces con tolueno. El compuesto puro del título se obtuvo después de purificación mediante HPLC (primero: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%); luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (2,6 mg, 96% de pureza, 2% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,87 min; MS (ESIneg): m/z = 472 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,87 - 2,03 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,29 - 8,36 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 270

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(piperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (190 mg, 451 µmol) en DMF (3,7 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (83,4 mg, 541 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (390 µl, 2,3 mmol) y HATU (274 mg, 721 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

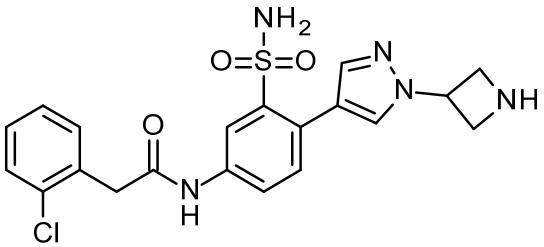
Se disolvió 4-[4-(4-{[(2-fluorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 448 µmol) en diclorometano (2,6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con tolueno dos veces. El compuesto del título puro se obtuvo después HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (13,6 mg, 90% de pureza, 12% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,81 min; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,74 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,09 (m, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 2H), 3,06 - 3,17 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 4H), 7,26 - 7,48 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H), 10,51 - 10,61 (m, 1H).

Ejemplo 271

***N*-{4-[1-(azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)-acetamida**



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (170 mg, 583 µmol) y 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (305 mg, 874 µmol) en *n*-propanol (7,8 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 µmol), trifenilfosfina (7,64 mg, 29,1 µmol) y carbonato de potasio acuoso (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 3-[4-(4-nitro-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 590 µmol) en THF (59 ml) / metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 64,1 mg, 602 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 3-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg, 585 µmol) en DMF (4,1 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (120 mg, 701 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (510 µl, 2,9 mmol) y HATU (356 mg, 935 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

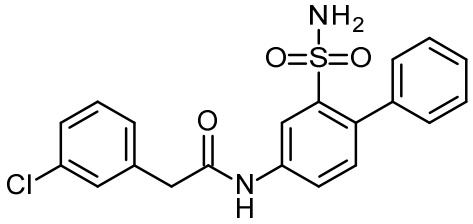
Se disolvió 3-[4-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 275 µmol) en diclorometano (1,6 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con tolueno y el producto puro se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%) luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (4,90 mg, 90% de pureza, 4% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método I): Rt = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 444 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,87 (s, 2H), 3,94 - 4,04 (m, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 2H), 5,23 - 5,35 (m, 1H), 7,09 - 7,28 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 272

2-(3-clorofenil)-*N*-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvió 4-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (75,0 mg, 188 µmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió ácido (3-clorofenil)acético (38,5 mg, 226 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) y HATU (107 mg, 282 µmol). La reacción se agitó a 60 ºC durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(3-clorofenil)-*N*-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il}acetamida (340 mg, 617 µmol) en diclorometano (1,9 ml),y se añadió ácido trifluoroacético (1,9 ml, 24 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente

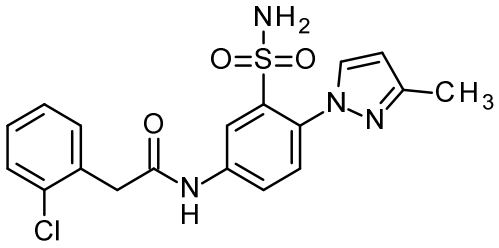
hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio/ cloruro de sodio (30 g / 5 g en 90 g de agua). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ, 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (41,7 mg, 98% de pureza, 17% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 399 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,73 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 8H), 7,43 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 273

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-metil-1*H*-pirazol (159 mg, 1,94 mmol) y carbonato de potasio (536 mg, 3,88 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la reacción se agitó a 100 ºC durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,16 mmol) en acetato de etilo/etanol (1/1, 40 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10%

de carga, 123 mg, 116 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)bencenosulfonamida (410 mg, 1,02 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (209 mg, 1,22 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (890 µl, 5,1 mmol) y HATU (799 mg, 2,04 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar 80 mg (14% de rendimiento durante 3 etapas).

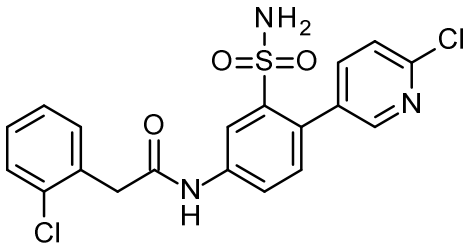
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (80,0 mg, 144 µmol) en diclorometano (2,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto puro del título se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (9,00 mg, 95% de pureza, 15% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 403 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,27 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,31 (d, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,86 - 8,08 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 274

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (632 mg, 1,88 mmol) y 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (450 mg, 1,88 mmol) en *n*-propanol (35 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,1 mg, 93,9 µmol) y trifenilfosfina (24,6 mg, 93,9 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (5,6 ml, 1,0 M, 5,6 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 3 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó y se añadieron acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (660 mg, 1,79 mmol) en THF (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 698 mg, 179 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió nuevamente platino sobre carbón (698 mg, 179 µmol) y la agitación continuó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (630 mg, 1,86 mmol) en DMF (25 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (381 mg, 2,23 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,3 mmol) y HATU (1,41 g, 3,72 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente

se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de etanol en diclorometano al 2%) para proporcionar 100 mg (11% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^-$

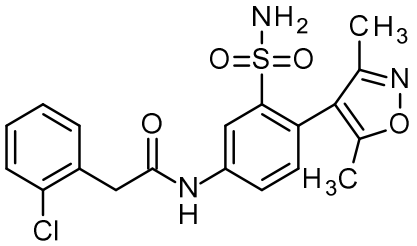
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideni]-sulfamoil}fenil]acetamida (100 mg, 204 µmol) en metanol (30 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (30 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (4,90 mg, 95% de pureza, 5% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,01 min; MS (ESIneg): m/z = 434 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,84 (ddd, 2H), 8,36 (dd, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 275

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)borónico (335 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La reacción se agitó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (450 mg, 1,51 mmol) en metanol (69 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 164 mg, 1,54 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

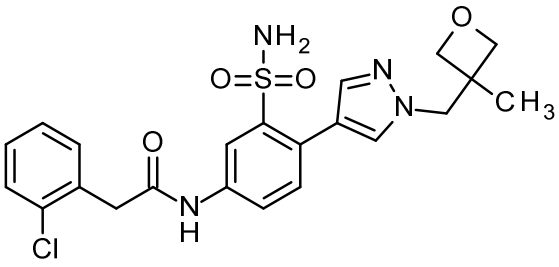
Se disolvió 5-amino-2-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 748 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (153 mg, 898 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (620 µl, 3,7 mmol) y HATU (455 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 4 horas, luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto puro se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (28,4 mg, 95% de pureza, 9% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método J): Rt = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 418 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,94 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,67 (s, 1H).

Ejemplo 276

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



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (225 mg, 490 µmol) y 1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (273 mg, 981 µmol) en *n*-propanol (9,0 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 µmol), trifenilfosfina (6,43 mg, 24,5 µmol) y fluoruro de potasio (6,55 mg, 113 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (610 µl, 2,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

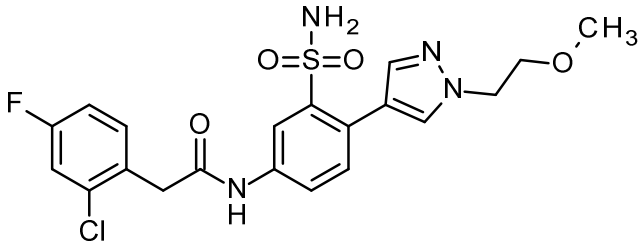
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}fenil)acetamida (270 mg, 509 µmol) en metanol (5,2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 32% (300 µl) a 50 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (20,8 mg, 95% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 473 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,17 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,61 (d, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,71 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 277

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



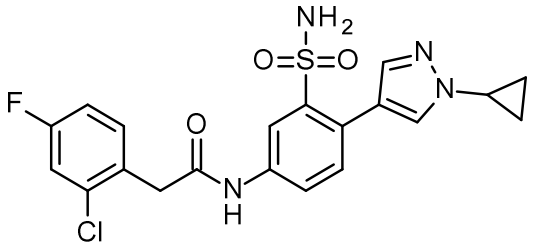
Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida (250 mg, 524 µmol) y 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (264 mg, 1,05 mmol) en *n*-propanol (9,6 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 µmol) y trifenilfosfina (6,88 mg, 26,2 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (660 µl, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora (5 bar / 25W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (37,8 mg, 95% de pureza, 15% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,25 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,23 (td, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 278

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida (250 mg, 524 µmol) y 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (246 mg, 1,05 mmol) en *n*-propanol (9,6 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (18,5 mg, 26,2 µmol) y trifenilfosfina (6,88 mg, 26,2 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (660 µl, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (2 bar / 25W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión

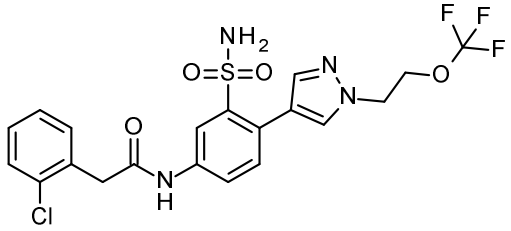
reducida y el crudo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (38,2 mg, 95% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,11 (m, 2H), 3,74 (tt, 1H), 3,87 (s, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 279

2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil)acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1*H*-pirazol (334 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (680 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 18 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}fenil)acetamida (250 mg, 448 µmol) en

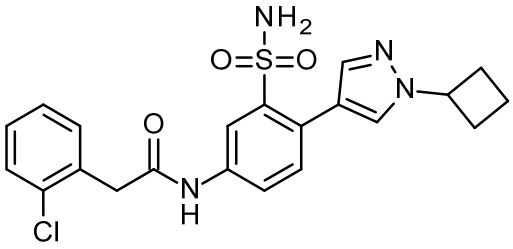
metanol (4,6 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (1,60 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,06 min; MS (ESIneg): m/z = 501 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 280

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (225 mg, 490 µmol) y ácido (1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (163 mg, 981 µmol) en *n*-propanol (9,0 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,3 mg, 24,5 µmol), trifenilfosfina (6,43 mg, 24,5 µmol) y fluoruro de potasio (6,55 mg, 113 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (610 µl, 2,0 M, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (250 mg, 500 µmol) en

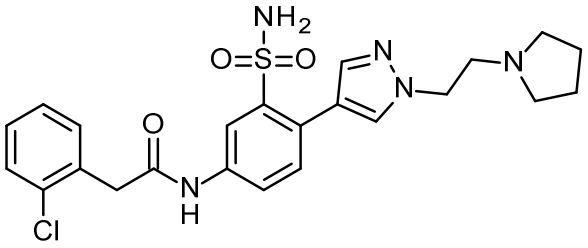
metanol (5,1 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (71,8 mg, 95% de pureza, 31% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIneg): m/z = 443 $[M-H]^-$.

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,74 - 1,84 (m, 2H), 2,35 - 2,44 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,85 (quin, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 281

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoil-fenil)acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (90,0 mg, 196 µmol) y 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (114 mg, 392 µmol) en *n*-propanol (3,6 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (6,90 mg, 9,81 µmol), trifenilfosfina (2,57 mg, 9,81 µmol) y fluoruro de potasio (2,62 mg, 45,1 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (250 µl, 2,0 M, 490 µmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

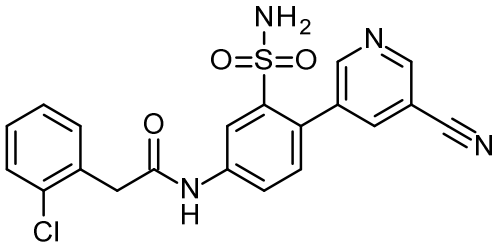
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil)acetamida (110 mg, 203 µmol) en metanol (2,1 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 32% (80 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (4,00 mg, 95% de pureza, 4% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,81 min; MS (ESIneg): m/z = 486 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,69 (s, 4H), 2,79 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 282

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-3-carbonitrilo (125 mg, 545 µmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el

disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

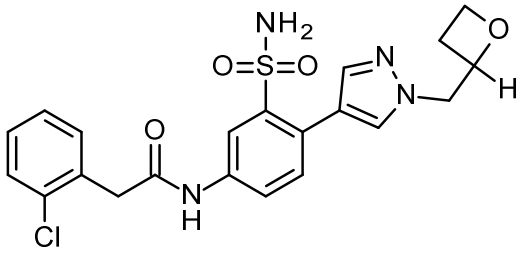
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideni]sulfamoil}fenil]acetamida (270 mg, 560 µmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (25 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante dos ejecuciones de HPLC (primero Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el producto final (10,4 mg, 98% de pureza, 4% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIneg): m/z = 425 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,53 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,27 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 283

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{1-[oxetan-2-ilmetil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)-acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y 1-[oxetan-2-ilmetil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (288 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol) y fluoruro de potasio (7,28 mg, 125 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (680 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró

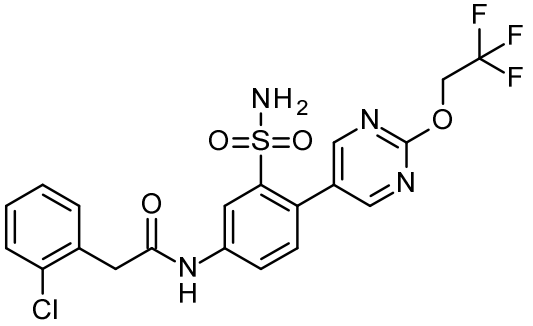
sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el producto final (16,7 mg, 95% de pureza, 6% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,88 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 4,29 - 4,51 (m, 4H), 4,98 - 5,05 (m, 1H), 7,14 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 284

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil}-acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (210 mg, 458 µmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina (251 mg, 824 µmol) en *n*-propanol (6,2 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (16,1 mg, 22,9 µmol), trifenilfosfina (6,00 mg, 22,9 µmol), fluoruro de potasio (53,2 mg, 915 µmol) y carbonato de potasio acuoso (690 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (250 mg, 450 µmol) en metanol (4,6

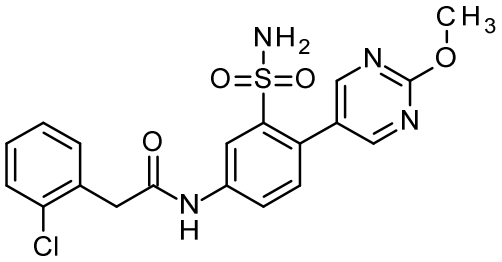
ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (4,6 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32% (50 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (dos veces, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (2,50 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 499 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 5,09 (q, 2H), 7,30 - 7,48 (m, 7H), 7,89 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,61 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 285

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



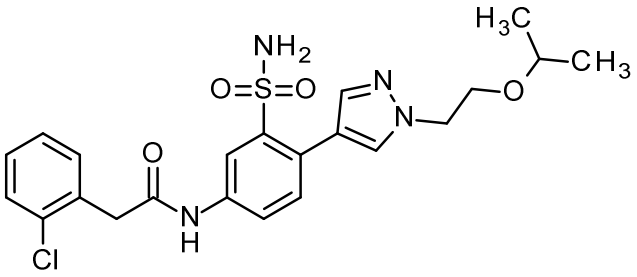
El compuesto del título se aisló como un subproducto en la desprotección de 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil}acetamida (56,8 mg, 95% de pureza, 28% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,85 min; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 7,28 - 7,41 (m, 5H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 286

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



Se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (200 mg, 404 µmol), 1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (226 mg, 808 µmol) y fluoruro de potasio (51,6 mg, 888 µmol) en DMF seca y desgasificada (8,0 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (10,3 mg, 20,2 µmol). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

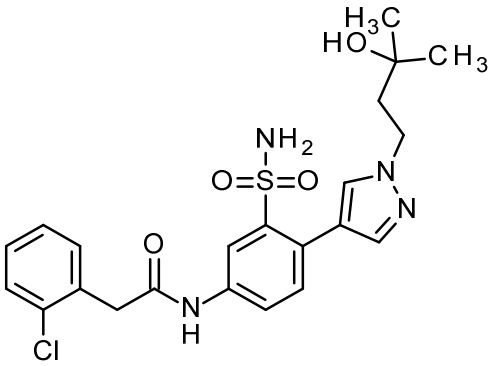
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil)acetamida (230 mg, 432 µmol) en metanol (4,4 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso 32% (170 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (11,8 mg, 95% de pureza, 5% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,05 (d, 6H), 3,54 (spt, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 287

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-fenil}acetamida



Se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol), 2-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]butan-2-ol (283 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (250 mg, 470 µmol) en metanol (4,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (180 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (31,3 mg, 95% de pureza, 14% de rendimiento durante 2 etapas).

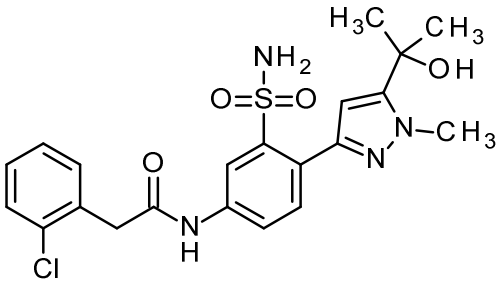
LC-MS (Método B): Rt = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (s, 6H), 1,88 - 1,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 -

7,49 (m, 3H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 288

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (500 mg, 1,01 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazolo-5-carboxilato de metilo (537 mg, 2,02 mmol) en *n*-propanol (19 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (35,5 mg, 50,5 µmol), trifenilfosfina (13,2 mg, 50,5 µmol) y fluoruro de potasio (13,5 mg, 232 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (1,3 ml, 2,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) (260 mg, 47% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,10 min; MS (ESIneg): m/z = 516 $[M-H]^-$

Se disolvió 3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-1-metil-1*H*-pirazolo-5-carboxilato de propilo (250 mg, 458 µmol) en THF seco (8,3 ml) y se añadió bromuro de metilmagnesio en THF (14 ml, 1,0 M, 14 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 22 ºC, luego se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y

el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

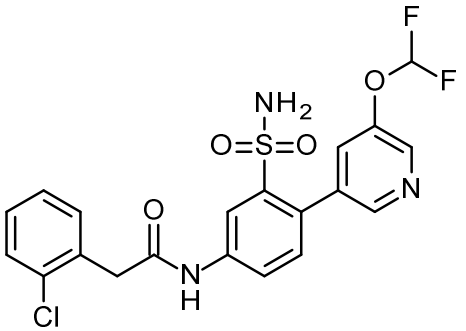
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il]fenil)acetamida (250 mg, 483 µmol) en metanol (5,0 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,6 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el producto final (10,1 mg, 95% de pureza, 4% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,55 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,78 (m, 3H), 7,93 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 289

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol) y [5-(difluorometoxi)piridin-3-il](trifluoro)borato de potasio (380 mg, 1,51 mmol) en *n*-propanol (9,3 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (17,8 mg, 25,2 µmol),

trifenilfosfina (6,62 mg, 25,2 µmol) y fluoruro de potasio (7,33 mg, 126 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (760 µl, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

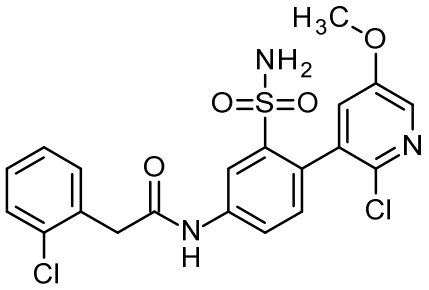
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-{[(dimetilamino)-metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (250 mg, 478 µmol) en metanol (4,9 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,6 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (39,1 mg, 95% de pureza, 17% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 466 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,15 - 7,54 (m, 8H), 7,65 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 3H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 290

***N*-[4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol), ácido (2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)borónico (189 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón

durante 5 minutos, luego se añadió CataXCium A Pre Cat (18,4 mg, 25,2 µmol). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

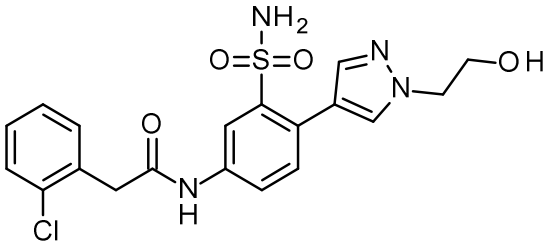
Se disolvió *N*-[4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (350 mg, 25 % de pureza, 168 µmol) en metanol (1,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (25,5 mg, 90% de pureza, 29% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIneg): m/z = 464 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 291

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol), 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]etanol (240 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (65,0 mg, 1,1 mmol) en DMF seca y desgasificada (6,6 ml) y la solución

se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). La reacción se calentó durante 4 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

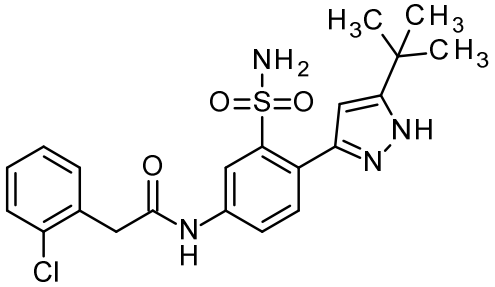
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (250 mg, 510 µmol) en metanol (5,2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (28,1 mg, 90% de pureza, 11% de rendimiento durante 2 etapas). La segunda fracción se cristalizó adicionalmente a partir de éter dietílico (47,1 mg, 95% de pureza, 20% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 433 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,75 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 4,16 (t, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 292

***N*-[4-(5-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol), (3-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-5-il)trifluoroborato de potasio (232 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (65,0 mg,

1,1 mmol) en DMF seca y desgasificada (14 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol). La reacción se calentó durante 18 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Después de eliminar el disolvente la reacción se repitió. Luego de la filtración sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

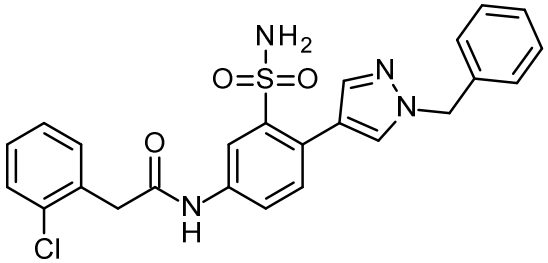
Se disolvió *N*-[4-(5-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (270 mg, 30% de pureza, 161 µmol) en metanol (1,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (63 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,1 mg, 90% de pureza, 12% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,33 (s, 9H), 3,88 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,86 - 7,97 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 10,64 (s, 1H), 12,89 (s, 1H).

Ejemplo 293

***N*-[4-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (248 mg, 872 µmol) en *n*-propanol (8,0 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8

µmol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

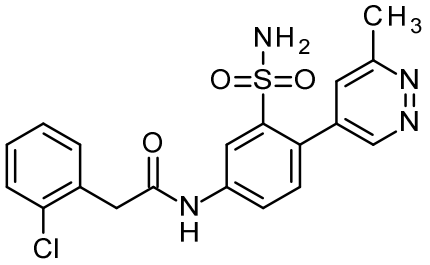
Se disolvió *N*-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 466 µmol) en metanol (4,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,6 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (5,50 mg, 80% de pureza, 2% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método J): Rt = 1,29 min; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,22 - 7,37 (m, 8H), 7,42 - 7,46 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 294

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(6-metilpiridazin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (524 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 µmol) y carbonato de potasio acuoso (1,8 ml, 2,0 M,

3,6 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (4 bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(6-metilpiridazin-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,36 mmol) en THF (140 ml)/metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (148 mg, 1,39 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

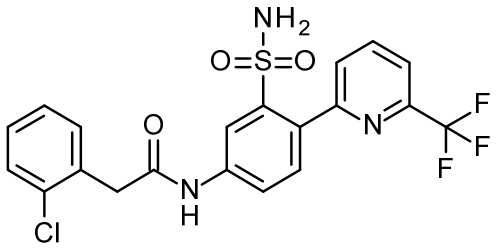
Se disolvió 5-amino-2-(6-metilpiridazin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 757 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (155 mg, 908 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (630 µl, 3,8 mmol) y HATU (460 mg, 1,21 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó dos veces mediante HPLC (primero Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico, luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (2,20 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,78 min; MS (ESIneg): m/z = 415 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,66 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 3H), 7,43 - 7,55 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 295

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 327 µmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (208 mg, 817 µmol) y CataXCium A Pre Cat (11,9 mg, 16,3 µmol) en metanol seco (20,0 ml) bajo atmósfera de argón, luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (140 µl, 820 µmol). La reacción se calentó durante 2 horas a 50 ºC. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se añadió fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 µmol) y 2-bromo-6-(trifluorometil)piridina (148 mg, 654 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

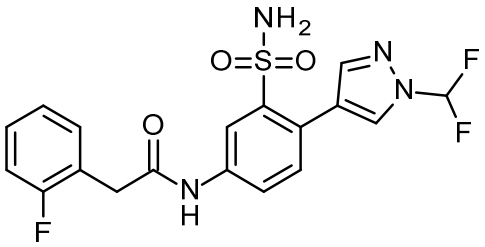
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil)acetamida (56,0 mg, 107 µmol) en metanol (25 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (1,6 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (5,50 mg, 95% de pureza, 10% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,92 (s, 2H), 7,07 (br s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 3H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 296

***N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 565 µmol) y 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (276 mg, 1,13 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 µmol), trifenilfosfina (7,41 mg, 28,3 µmol) y fluoruro de potasio (7,55 mg, 130 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió carbonato de potasio acuoso (710 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

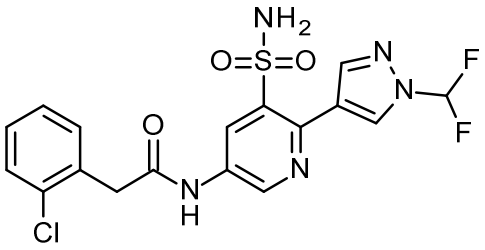
Se disolvió *N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil} fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (280 mg, 584 µmol) en metanol (2,4 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (21,8 mg, 96% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,77 (s, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,66 - 7,96 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 297

2-(2-clorofenil)-*N*-{6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il}acetamida



Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida (750 mg, 2,18 mmol) en DMF (43 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (372 mg, 2,18 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 ml, 11 mmol) y HATU (994 mg, 2,61 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 160 mg (15% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 495 $[M-H]^-$

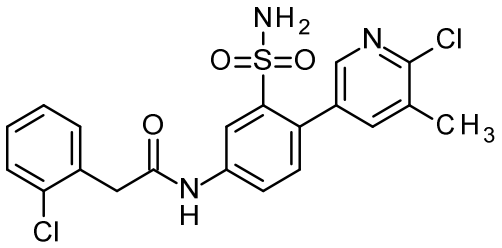
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}piridin-3-il)acetamida (160 mg, 322 µmol) en metanol (10 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (10 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (dos veces, Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (18,9 mg, 92% de pureza, 13% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,71 min; MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,71 - 8,08 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 298

***N*-[4-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (300 mg, 606 µmol), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (208 mg, 1,21 mmol) y fluoruro de potasio (77,4 mg, 1,33 mmol) en DMF seca y desgasificada (9,3 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (15,5 mg, 30,3 µmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se sometió nuevamente a las condiciones de reacción. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

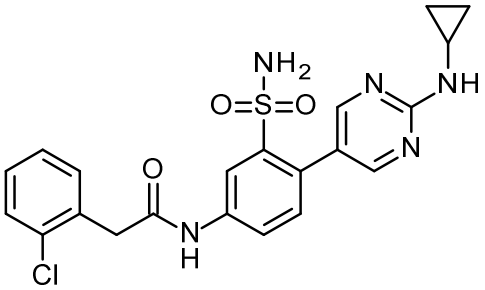
Se disolvió *N*-[4-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 495 µmol) en metanol (2,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) y la reacción se calentó a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) y mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 35%) y el compuesto puro del título se obtuvo después de la recristalización a partir de diclorometano/ éter dietílico (6,30 mg, 90% de pureza, 3% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 448 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,36 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 299

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 505 µmol), N-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (264 mg, 1,01 mmol) y fluoruro de potasio (64,5 mg, 1,11 mmol) en DMF seca y desgasificada (7,7 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (12,9 mg, 25,2 µmol) y la solución se purgó nuevamente con argón. La reacción se calentó durante 2 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (250 mg, 487 µmol) en metanol (2,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (10 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El

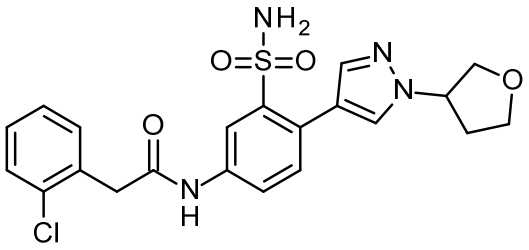
crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (34,0 mg, 95% de pureza, 14% de rendimiento durante 2 etapas)

LC-MS (Método B): Rt = 0,91 min; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,48 - 0,53 (m, 2H), 0,65 - 0,71 (m, 2H), 2,73 (tq, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 3H), 7,84 (dd, 1H), 8,26 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 300

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidrofurano-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}acetamida



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol), 1-(tetrahidrofuran-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (288 mg, 1,09 mmol) y fluoruro de potasio (69,6 mg, 1,20 mmol) en DMF seca y desgasificada (7,7 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 µmol). La reacción se purgó nuevamente durante 1 minuto con argón y se calentó durante 18 horas a 100°C. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se sometió nuevamente a las condiciones de reacción. Después de filtrar y eliminar el disolvente, el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (300 mg, 20% de pureza, 116 µmol) en metanol (0,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (45 µl)

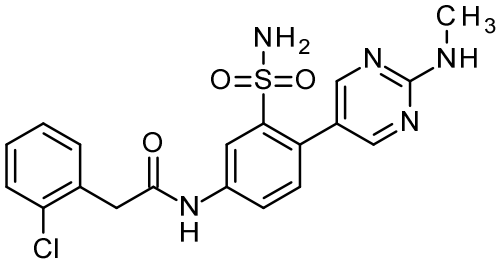
a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) y el compuesto puro del título se obtuvo después de la cristalización a partir de diclorometano / éter dietílico (4,70 mg, 95% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,36 - 2,42 (m, 1H), 3,76 - 3,91 (m, 4H), 3,92 - 4,04 (m, 3H), 4,99 - 5,11 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 301

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidin-2-amina (256 mg, 1,1 mmol) en *n*-propanol (8,1 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), trifenilfosfina (5,4 µl, 27 µmol), fluoruro de potasio (7,91 mg, 136 µmol) y fosfato de potasio acuoso (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

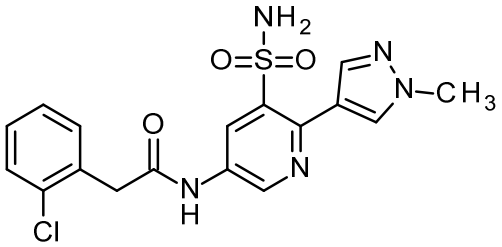
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (300 mg, 616 µmol) en metanol (2,5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (240 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo), el sólido se trituró en éter dietílico / acetato de etilo y el filtrado luego se sometió a purificación mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (36,0 mg, 95% de pureza, 13% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,84 min; MS (ESIneg): m/z = 430 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,84 (d, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,18 (q, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 302

2-(2-clorofenil)-*N*-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida (500 mg, 1,62 mmol) en DMF (15 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (277 mg, 1,62 mmol) seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,1 mmol) y HATU (925 mg, 2,43 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El

crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de etanol en diclorometano al 2%) para proporcionar 120,0 mg (16% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

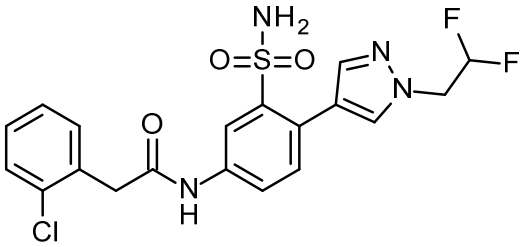
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[5-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)piridin-3-il]acetamida (120 mg, 260 µmol) en metanol (20 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (20 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (2,60 mg, 97% de pureza, 2% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,65 min; MS (ESIneg): m/z = 404 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,81 - 3,98 (m, 5H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 303

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se secó DMF sobre tamices moleculares y se purgó con argón. Luego se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol), 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (281 mg, 1,09 mmol) y fluoruro de potasio (69,6 mg, 1,20 mmol) en DMF seca y desgasificada (8,3 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (13,9 mg, 27,2 µmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el

disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en DMF seca (8,0 ml). Se añadió 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (281 mg, 1,09 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) y solución acuosa de fosfato de potasio (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 100 mg (36% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,07 min; MS (ESIneg): m/z = 508 $[M-H]^-$

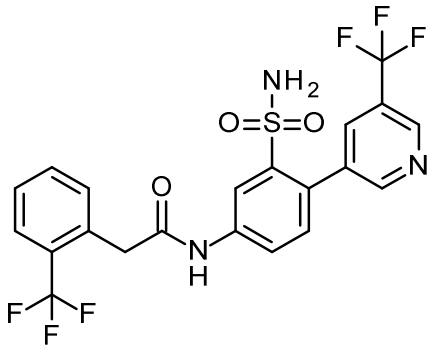
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (100 mg, 196 µmol) en metanol (0,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (280 µl) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 32% (280 µl) y la reacción se calentó a 50 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (9,20 mg, 95% de pureza, 10% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 453 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,65 (td, 2H), 6,19 - 6,59 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 304

***N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida**



Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (185 mg, 497 µmol) en DMF (3,5 ml) y se añadió ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético (122 mg, 596 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (410 µl, 2,5 mmol) y HATU (302 mg, 795 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage, hexano/ acetato de etilo) para proporcionar 200 mg (41% de pureza, 72% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min; MS (ESIneg): m/z = 557 $[M-H]^-$

Se disolvió *N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida (200 mg, 358 µmol) en metanol (1,5 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (0,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) y la agitación continuó a 50 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 40%) y luego mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 95% de pureza, 5% de rendimiento).

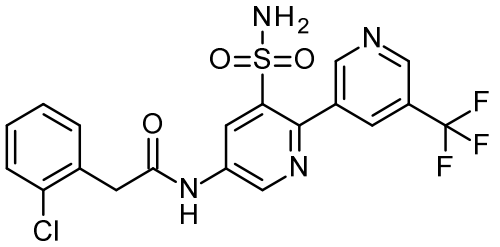
LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIneg): m/z = 502 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (500MHz, DMSO-d6): Desplazamiento [ppm]= 4,00 (s, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 7,48 - 7,59 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H),

8,08 - 8,23 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 305

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il]acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida (250 mg, 670 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (126 mg, 737 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (580 µl, 3,3 mmol) y HATU (306 mg, 804 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 3 horas. Luego se añadió la misma cantidad de ácido y la agitación continuó durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 160 mg (45% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 524 $[M-H]^-$

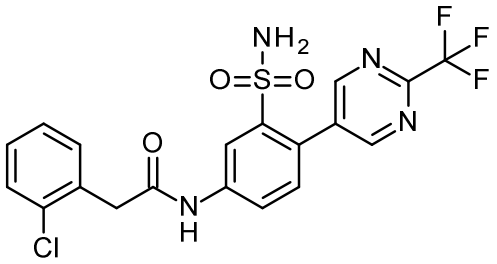
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il]acetamida (160 mg, 304 µmol) en metanol (20 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (20 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (11,6 mg, 99% de pureza, 8% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,81 min; MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,96 (s, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 9,02 (dd, 2H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 306

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (250 mg, 494 µmol) se añadió 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (224 mg, 988 µmol) y fluoruro de potasio (57,4 mg, 988 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,6 mg, 24,7 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

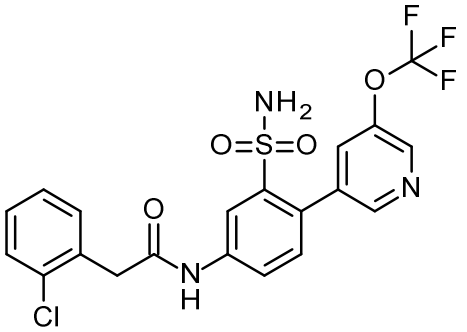
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (300 mg, 570 µmol) en metanol (2,3 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco (810 µl, 7,0 M, 5,7 mmol) a temperatura ambiente. Luego, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (19,1 mg, 95% de pureza, 7% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,92 (s, 2H), 7,24 - 7,40 (m, 3H), 7,41 - 7,55 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,03 (s, 2H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 307

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 197 µmol) se añadió 3-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (95,7 mg, 395 µmol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 81,3 mg (76% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min; MS (ESIneg): m/z = 539 $[M-H]^-$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil)acetamida (190 mg, 351 µmol) en metanol (1,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco (500 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2%

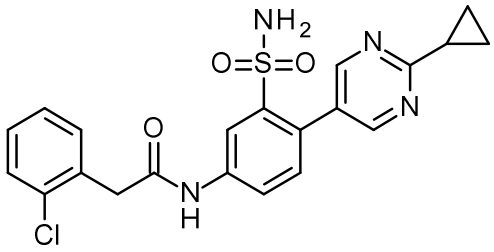
de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (27,3 mg, 95% de pureza, 15% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 484 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 3H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,80 - 7,97 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 308

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (78,7 mg, 395 µmol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 50,0 mg (51% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 496 $[M-H]^-$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (50,0 mg, 100 µmol) en metanol (0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó

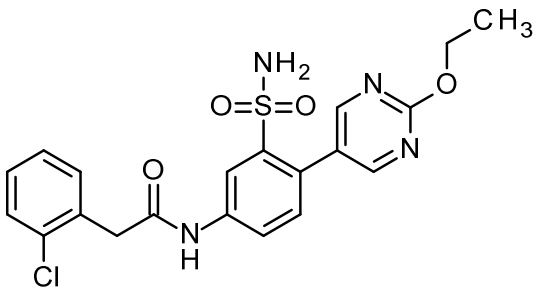
mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (6,30 mg, 95% de pureza, 13% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,93 - 1,17 (m, 4H), 2,11 - 2,28 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 7,42 - 7,59 (m, 4H), 7,87 (dd, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 309

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-etoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-2-etoxipirimidina (80,3 mg, 395 µmol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 50,0 mg (50% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 500 $[M-H]^-$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(2-etoxipirimidin-5-il)fenil]acetamida (50,0 mg, 99,6 µmol) en metanol (0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió solución acuosa de hidróxido de

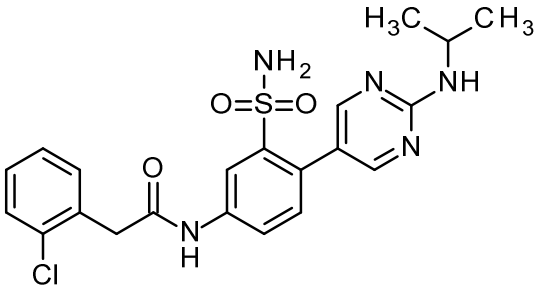
sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (1,00 mg, 95% de pureza, 2% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,37 (t, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,40 (q, 2H), 7,09 - 7,63 (m, 7H), 7,87 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 310

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-*N*-(propan-2-il)pirimidin-2-amina (85,4 mg, 395 µmol) y fluoruro de potasio (23,0 mg, 395 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (5,05 mg, 9,88 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 50,0 mg (49% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 513 $[M-H]^-$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (50,0 mg, 97,1 µmol) en metanol

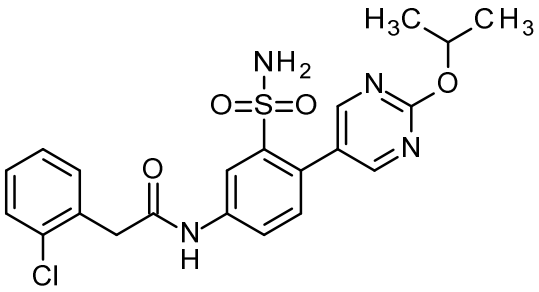
(0,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco (140 µl, 7,0 M, 3,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (2,70 mg, 95% de pureza, 6% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 458 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,18 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (spt, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 4H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 311

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-2-(propan-2-iloxi)pirimidina (94,6 mg, 436 µmol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió paladio-tri-*terc*-butilfosfano (1:2) (5,57 mg, 10,9 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

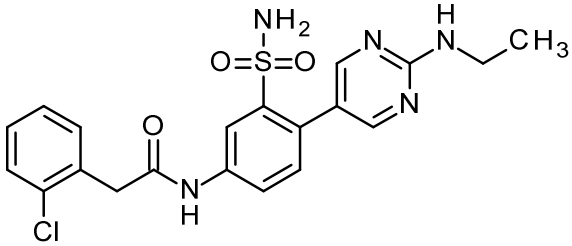
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (150 mg, 291 µmol) en metanol (1,1 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (140 µl) a 50 ºC durante 4 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (23,7 mg, 95% de pureza, 17% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): R_t = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,35 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,24 (quin, 1H), 6,99 - 7,67 (m, 7H), 7,85 - 8,04 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,51 (s, 2H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 312

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-*N*-etilpirimidin-2-amina (88,1 mg, 436 µmol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): R_t = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (150 mg, 299 µmol) en metanol (1,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (140 µl) a 50 ºC hasta

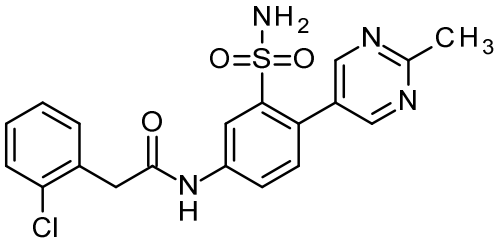
completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el producto final 25,1 mg (95% de pureza, 18% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): R_t = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (t, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,14 - 7,41 (m, 6H), 7,42 - 7,56 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 313

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 5-bromo-2-metilpirimidina (75,4 mg, 436 µmol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (5,57 mg, 10,9 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): R_t = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(2-metilpirimidin-5-il)fenil]acetamida (150 mg, 318 µmol) en metanol (1,3 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm,

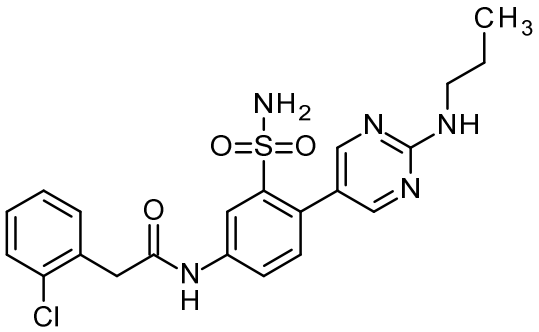
acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 93% de pureza, 7% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): R_t = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,67 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,41 - 7,58 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,63 (s, 2H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 314

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 µmol) se añadió 5-bromo-*N*-propilpirimidin-2-amina (141 mg, 654 µmol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 90,0 mg (53% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H^+]$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]fenil)acetamida (90,0 mg, 175 µmol) en metanol (1,8 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a

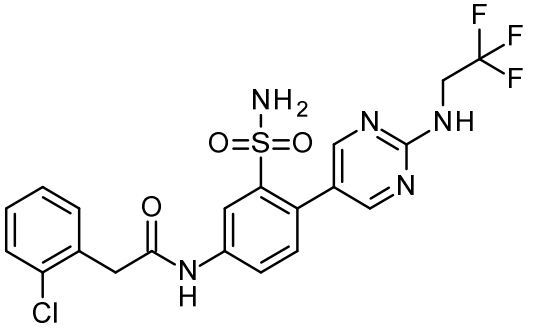
temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (30,3 mg, 95% de pureza, 36% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 460 [$M+H^+$]

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 (t, 3H), 1,56 (sxt, 2H), 3,23 - 3,29 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 315

2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il}fenil)acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 µmol) se añadió 5-bromo-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina (167 mg, 654 µmol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 150 mg (80% de pureza, 66% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 555 [$M+H^+$]

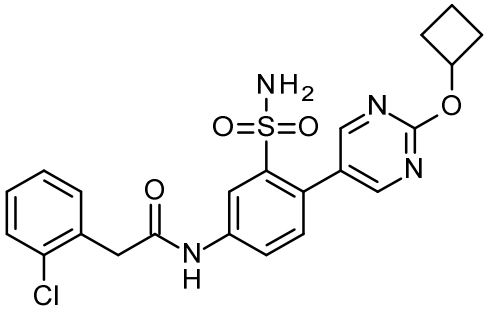
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-N-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il}fenil)acetamida (150 mg, 80% de pureza, 216 µmol) en metanol (2,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (41,3 mg, 95% de pureza, 36% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 500 [$M+H^+$]

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,81 - 7,92 (m, 2H), 8,32 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 316

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (150 mg, 297 µmol) se añadió 5-bromo-2-(ciclobutiloxi)pirimidina (150 mg, 654 µmol) y fluoruro de potasio (38,0 mg, 654 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (8,35 mg, 16,3 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante

cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 110 mg (64% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 528 [$M+H^+$]

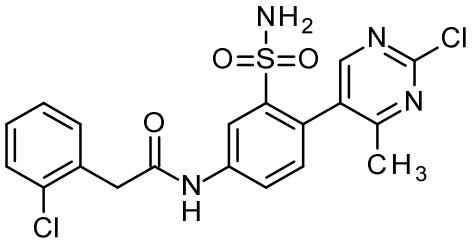
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (110 mg, 208 µmol) en metanol (2,3 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 95% de pureza, 10% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 473 [$M+H^+$]

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,59 - 1,71 (m, 1H), 1,81 (q, 1H), 2,06 - 2,24 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,08 - 5,26 (m, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,50 (s, 2H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 317

***N*-[4-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (400 mg, 792 µmol) se añadió 5-bromo-2-cloro-4-metilpirimidina (362 mg, 1,74 mmol) y fluoruro de potasio (101 mg, 1,74 mmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (22,3 mg, 43,6 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a

presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 124 mg (28% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 504 [M-H^+]

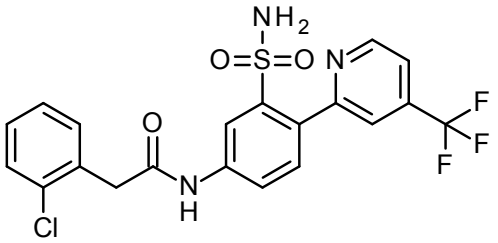
Se disolvió *N*-[4-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (124 mg, 245 µmol) en metanol (2,5 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (2,60 mg, 95% de pureza, 2% de rendimiento).

LC-MS (Método A): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 451 [M+H^+]

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,56 (m, 4H), 7,89 (dd, 1H), 8,31 - 8,45 (m, 2H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 318

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (300 mg, 594 µmol) se añadió 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (296 mg, 1,31 mmol) y fluoruro de potasio (76,0 mg, 1,31 mmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión

reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 150 mg (44% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

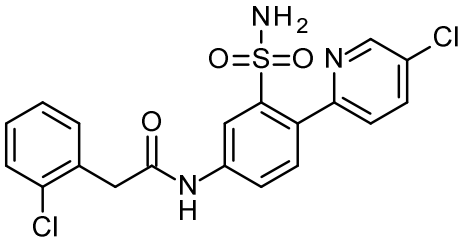
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil)acetamida (50,0 mg, 95,2 µmol) en metanol (1,2 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (9,90 mg, 95% de pureza, 21% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 6,90 - 7,22 (s, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 3H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 319

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (300 mg, 594 µmol) se añadió 2-bromo-5-cloropiridina (252 mg, 1,31 mmol) y fluoruro de potasio (76,0 mg, 1,31 mmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (16,7 mg, 32,7 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 3 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida

y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 100 mg (31% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^+$

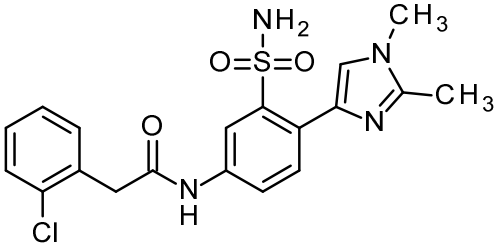
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-fenil]acetamida (68,8 mg, 140 µmol) en metanol (0,6 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agitó a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (7,20 mg, 93% de pureza, 11% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 434 $[M-H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,03 - 8,15 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 320

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



A la solución que contenía el intermedio de éster borónico 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida (100 mg, 198 µmol) se añadió 4-bromo-1,2-dimetil-1*H*-imidazol (76,3 mg, 436 µmol) y fluoruro de potasio (25,3 mg, 436 µmol) bajo atmósfera de argón. La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (7,67 mg, 10,9 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón y la reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a

presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo) para proporcionar 11,6 mg (11% de rendimiento).

LC-MS (Método A): R_t = 0,8 min; MS (ESInes): m/z = 472 $[M-H]^+$

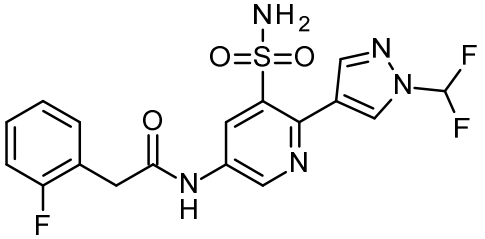
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)fenil]acetamida (11,6 mg, 24,5 µmol) en amoniaco en metanol (1,2 ml, 7M, 10 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (1,80 mg, 95% de pureza, 17% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,34 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 3H), 7,87 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,31 (s, 2H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 321

***N*-{6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se disolvió 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida (400 mg, 1,16 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (179 mg, 1,16 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,8 mmol) y HATU (530 mg, 1,39 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a

presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 30,0 mg (5% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

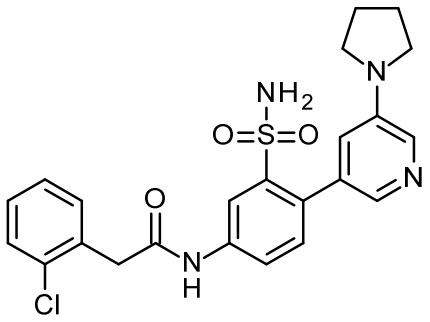
Se disolvió *N*-(6-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}piridin-3-il)-2-(2-fluorofenil)acetamida (30,0 mg, 62,4 µmol) en amoniaco en metanol (10 ml, 7 M) y se agitó a temperatura ambiente. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,1 mg, 99% de pureza, 38% de rendimiento).

LC-MS (Método B): R_t = 0.66 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,71 - 8,07 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 322

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y ácido [5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]borónico (209 mg, 1,09 mmol) en *n*-propanol (8,1 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), trifenilfosfina (7,16 mg, 27 µmol) y fluoruro de potasio (7,91 mg, 136 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió fosfato de potasio acuoso (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 3

horas en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LC-MS (Método B): R_t = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

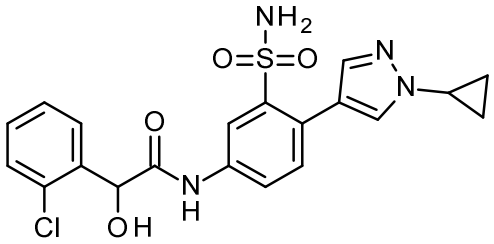
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]fenil)acetamida (190 mg, 361 µmol) en metanol (1,5 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl, 3,6 mmol) durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se agitó a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (79,1 mg, 95% de pureza, 44% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): R_t = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,87 - 2,06 (m, 4H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,86 - 6,97 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 323

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxietanamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,45 g, 3,16 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (740 mg, 3,16 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (111 mg, 158 µmol) y trifenilfosfina (41,5 mg, 158 µmol) en *n*-propanol (40 ml) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Luego se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (9,5 ml, 1,0 M, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80

ºC. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Isolera, gradiente hexano / acetato de etilo) para proporcionar 310 mg (20% de rendimiento).

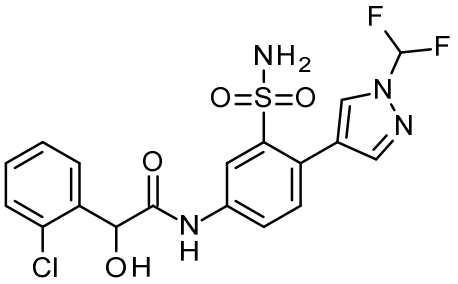
Este intermedio de amida (310 mg, 638 µmol) se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (43,3 mg, 99% de pureza, 15% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,98 (dd, 2H), 1,04 - 1,14 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,42 (s, 1H).

Ejemplo 324

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-hidroxietanamida



Este compuesto se aisló como un subproducto formado durante la reacción de Suzuki (observado cuando se usó carbonato de potasio como base):

Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,10 g, 2,40 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (585 mg, 2,40 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (84,4 mg, 120 µmol) y

trifenilfosfina (31,4 mg, 120 µmol) en *n*-propanol (40 ml) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Luego se añadió carbonato de potasio acuoso (7,2 ml, 1,0 M, 7,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 100 ºC. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage Isolera, gradiente hexano / acetato de etilo) para proporcionar 460 mg (39% de rendimiento).

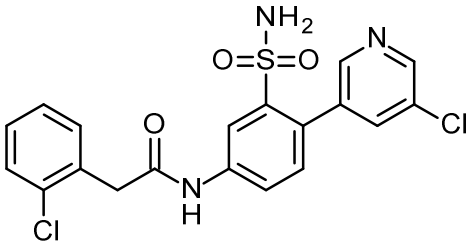
Este intermedio de amida (460 mg, 928 µmol) se disolvió en metanol (40 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (4,7 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 5,52 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 4H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,67 - 8,06 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 325

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol) y ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico (814 mg, 5,17 mmol) en DMF (10 ml), seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 µmol) y carbonato de potasio acuoso (6,2 ml, 1,0 M, 6,2 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas. La

mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, hexano / acetato de etilo 1/1) para proporcionar 700 mg (58% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 396 $[M+H]^+$

Se suspendió hierro (421 mg, 7,54 mmol) y acetato de amonio (404 mg, 7,54 mmol) en agua (20 ml). Se disolvió 2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (700 mg, 1,51 mmol) en THF/metanol (10 ml/10 ml) y se añadió a la suspensión acuosa. La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 80 ºC y, una vez completada se filtró sobre Celite. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 5-amino-2-(5-cloropiridin-3-il)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida (690 mg, 1,59 mmol) en diclorometano (9,4 ml) y la solución se enfrió a 0 ºC. Se añadió cloruro de (2-clorofenil)acetilo (110 µl, 800 µmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,5 mmol) y la agitación continuó durante 4 horas a 0 ºC. Se añadió cloruro de (2-clorofenil)acetilo (110 µl, 800 µmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, se añadió agua y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de acetato de etilo en hexano 10%) para proporcionar 179 mg (19% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(5-cloropiridin-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (179 mg, 305 µmol) en diclorometano (3,9 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3,9 ml, 50 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante

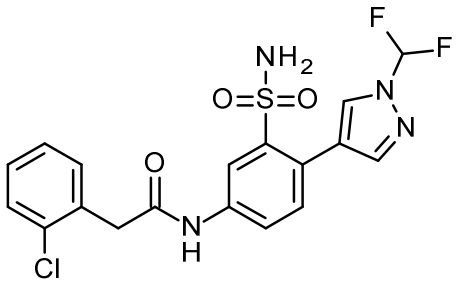
cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (12,0 mg, 95% de pureza, 9% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 - 7,94 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 326

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1,50 g, 3,27 mmol), 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (958 mg, 3,92 mmol) y fluoruro de potasio (418 mg, 7,19 mmol) en DMF (36 ml). La mezcla se purgó con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (83,5 mg, 163 µmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC, se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio y el procedimiento se repitió. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,78 g).

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (2,78 g, 5,61 mmol) en metanol (90 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (90 ml) a

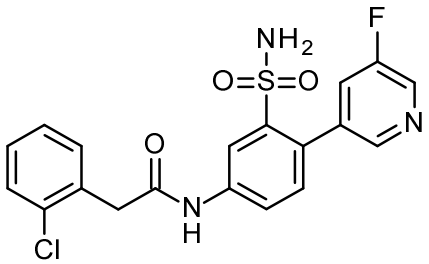
temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 8% de etanol en diclorometano) y luego mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (1,09 g, 99% de pureza, 34% durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 8,00 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 327

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,19 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (335 mg, 2,38 mmol) en *n*-propanol (110 ml, 1,5 mol) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (41,9 mg, 59,5 µmol), trifenilfosfina (21,6 mg, 59,5 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (1,8 ml, 2,0 M, 3,6 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora (4 bar / 40W). La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 2-(5-fluoropiridin-3-il)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,35 mmol) en metanol (37 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 71,4 mg, 366 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre

Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (400 mg).

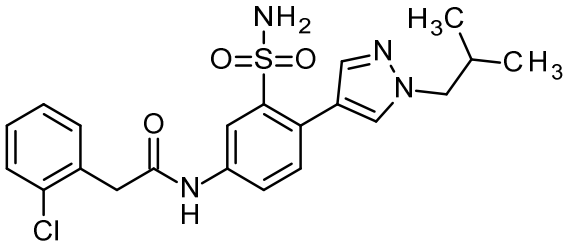
Se disolvió 5-amino-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencenosulfonamida (200 mg, 748 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (153 mg, 898 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (620 µl, 3,7 mmol) y HATU (455 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 50 ºC. Luego, se añadió diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (4,70 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,34 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 328

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y 1-(2-metilpropil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (220 µl, 870 µmol) en *n*-propanol (5,9 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5

minutos y luego se calentó a 80 ºC durante 3 horas. Luego, la mezcla se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida.

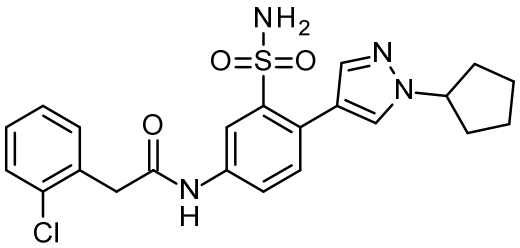
El crudo se disolvió en metanol (51 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (100 ml) a 40 ºC hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de HCl 2N. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,9 mg, 98% de pureza, 5% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,86 (d, 6H), 2,01 - 2,22 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 3H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,78 - 7,83 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 329

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y 1-ciclopentil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (229 mg, 872 µmol) en *n*-propanol (5,9 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (540 µl, 2M, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos y luego se agitó durante 2 horas a 80 ºC. Luego la mezcla se

filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (250 mg).

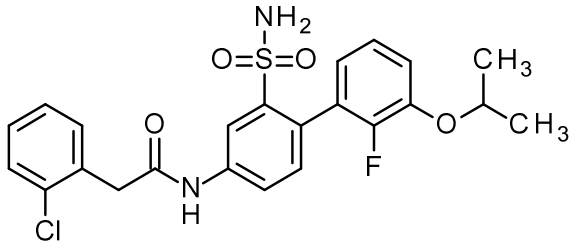
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (250 mg, 486 µmol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (300 µl) a 65 ºC hasta completar la reacción. Se añadió diclorometano y agua y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (7,80 mg, 98% de pureza, 3% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,56 - 1,71 (m, 2H), 1,74 - 1,89 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,17 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,63 - 4,77 (m, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 330

2-(2-clorofenil)-*N*-[2'-fluoro-3'-(propan-2-iloxi)-2-sulfamoilbifenil-4-il]-acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y ácido [2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]borónico (108 mg, 545 µmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml,

1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (630 mg).

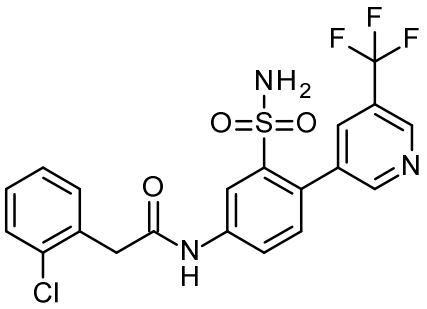
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[2-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-2'-fluoro-3'-(propan-2-iloxi)bifenil-4-il]acetamida (630 mg, 1,18 mmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 33% (25 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el producto final (37,6 mg, 95% de pureza, 6% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,24 - 1,34 (m, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 6,77 - 6,90 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 331

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol) y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (520 mg, 2,72 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 µmol), trifenilfosfina (14,3 mg, 54,5 µmol), fluoruro de potasio (23,1 mg, 270 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (1,4 ml, 2,0 M, 2,7 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas (1 bar / 15W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el

crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

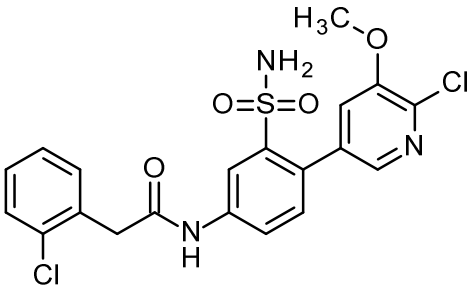
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil)acetamida (1,50 g, 2,86 mmol) en metanol (29 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (1,6 ml) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo en hexano 40%) y luego mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (562 mg, 95% de pureza, 40% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 468 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,88 (dd, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 332

***N*-[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



Se disolvió clorhidrato de *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (1:1) (250 mg, 50% de pureza, 252 µmol) y 2-cloro-3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (81,6 mg, 303 µmol) en DMF (7 ml) y se añadió fluoruro de potasio (32,3 mg, 555 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (6,45

mg, 12,6 µmol). La solución se purgó nuevamente con argón durante 1 minuto y luego se calentó a 100 ºC durante 18 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (270 mg).

LC-MS (Método B): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

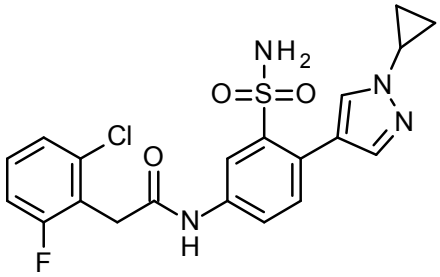
Se disolvió *N*-[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-clorofenil)acetamida (270 mg, 259 µmol) en metanol (2,7 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (100 µl, 850 µmol) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (24,2 mg, 95% de pureza, 19% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d6): Desplazamiento [ppm]= 3,86 - 3,91 (m, 5H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 333

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (200 mg, 600 µmol) en DMF (10

ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (136 mg, 720 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se calentó a 50 ºC durante 16 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (750 mg).

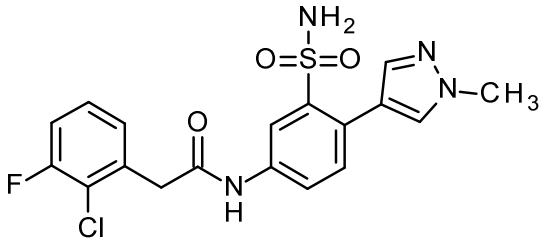
Se disolvió 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (302 mg, 600 µmol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (10 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (21,5 mg, 94% de pureza, 8% de rendimiento durante 5 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 - 1,00 (m, 2H), 1,04 - 1,12 (m, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 8,00 - 8,08 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 334

2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 793 µmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-cloro-3-fluorofenil)acético (179 mg, 951 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (690 µl, 4,0 mmol) y

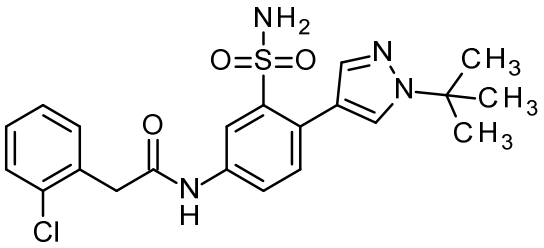
HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Luego, se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (111 mg, 95% de pureza, 32% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,86 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 4H), 7,64 - 7,68 (m, 1H), 7,77 - 7,83 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,60 (s, 1H).

Ejemplo 335

***N*-[4-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



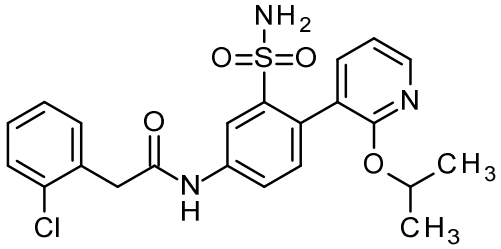
Se disolvió 5-amino-2-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (125 mg, 425 µmol) en DMF (3,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (86,9 mg, 510 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (370 µl, 2,1 mmol) y HATU (258 mg, 679 µmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 50 ºC. Se añadió agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (5,60 mg, 80% de pureza, 2% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,07 min; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,87 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,52 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 336

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y ácido [2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico (78,9 mg, 436 µmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,3 ml, 1,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (590 mg).

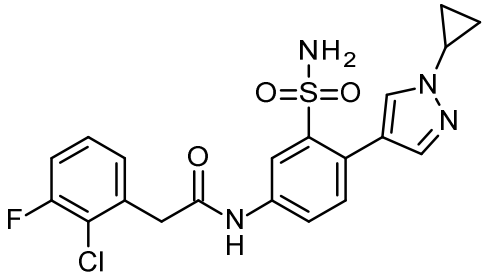
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]fenil)acetamida (590 mg, 1,15 mmol) en metanol (51 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (51 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (19,5 mg, 96% de pureza, 4% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 458 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,15 (d, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 - 5,28 (m, 1H), 6,86 - 6,99 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,75 - 7,85 (m, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 337

2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-bencenosulfonamida (200 mg, 600 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-cloro-3-fluorofenil)acético (136 mg, 720 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Luego, se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (810 mg).

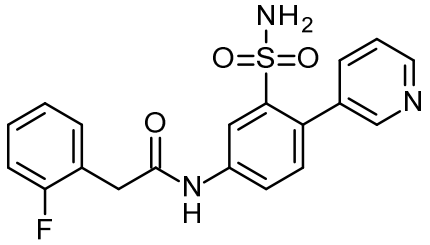
Se disolvió 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (302 mg, 600 µmol) en metanol (5 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (5 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se añadió la misma cantidad de solución de amoniaco y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (19,7 mg, 98% de pureza, 7% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,06 min; MS (ESIneg): m/z = 502 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,90 - 1,00 (m, 2H), 1,03 - 1,14 (m, 2H), 3,68 - 3,81 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,28 - 7,49 (m, 4H), 7,67 (s, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,61 (s, 1H).

Ejemplo 338

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (477 mg, 3,88 mmol) en DMF (8,0 ml), luego se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (4,1 ml, 1,0 M, 4,1 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y posteriormente se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (273 mg, 388 µmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para proporcionar 390 mg (35% de rendimiento).

Se disolvió *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(piridin-3-il)bencenosulfonamida (390 mg, 908 µmol) en THF (20 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 966 mg, 908 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió la misma cantidad de paladio sobre carbón y la agitación continuó hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (490 mg).

Se disolvió 5-amino-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(piridin-3-il)bencenosulfonamida (245 mg, 613 µmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (113 mg, 736 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (530 µl, 3,1 mmol) y HATU (303 mg, 797 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (490 mg).

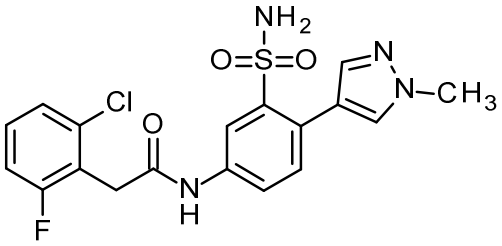
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(piridin-3-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (328 mg, 613 µmol) en diclorometano (2,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se añadió diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (49,2 mg, 97% de pureza, 21% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 0,75 min; MS (ESIneg): m/z = 384 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,79 (s, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 4H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,49 - 8,58 (m, 2H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 339

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



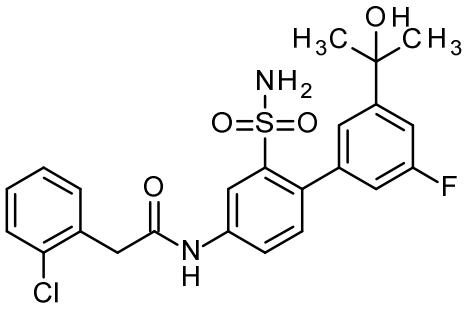
Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 793 µmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (179 mg, 951 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (690 µl, 4,0 mmol) y HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (67,6 mg, 95% de pureza, 19% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 421 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,86 (s, 3H), 3,92 (d, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,45 (m, 3H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 7,94 - 7,98 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 340

2-(2-clorofenil)-*N*-[3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida



Se disolvió 2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida (330 mg, 1,39 mmol) y ácido [3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]borónico (552 mg, 2,79 mmol) en *n*-propanol (130 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (49,1 mg, 69,7 µmol), trifenilfosfina (18,3 mg, 69,7 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol). La reacción se purgó con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 120 ºC durante 2 horas en el microondas (4 bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a

presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (550 mg).

Se disolvió 3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (330 mg, 931 µmol) en THF (93 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 185 mg, 950 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, el matraz se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces y la agitación continuó hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (350 mg).

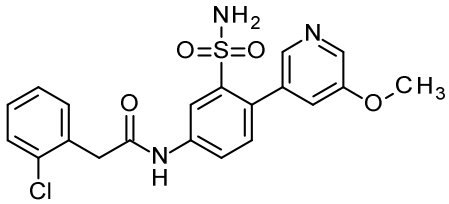
Se disolvió 4-amino-3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-2-sulfonamida (175 mg, 539 µmol) en DMF (3,8 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (110 mg, 647 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (470 µl, 2,7 mmol) y HATU (328 mg, 863 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (dos veces Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 98% de pureza, 4% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método J): Rt = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 475 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,99 - 7,08 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (s, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,76 - 7,90 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 341

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metoxipirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (192 mg, 817 µmol) en *n*-propanol (10 ml), se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol) y trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol) y la solución se purgó con argón durante 5 minutos. Luego se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a 100 ºC. La mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 5% de etanol en diclorometano) para proporcionar 60 mg (23% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 485 $[M-H]^-$

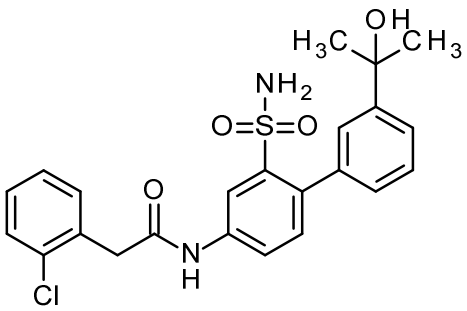
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]acetamida (60,0 mg, 123 µmol) en metanol (10 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (10 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 90% de pureza, 8% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 430 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, CD_3OD): δ [ppm]= 3,91 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,31 (d, 3H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 1H), 8,12 - 8,35 (m, 2H), 8,41 - 8,53 (m, 1H).

Ejemplo 342

2-(2-clorofenil)-*N*-[3'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y ácido [3-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]borónico (157 mg, 872 µmol) en *n*-propanol (12 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol), trifenilfosfina (7,90 mg, 21,8 µmol) y fluoruro de potasio (50,7 mg, 872 µmol). La solución se purgó durante 5 minutos con argón y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (650 µl, 2,0 M, 1,3 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (250 mg).

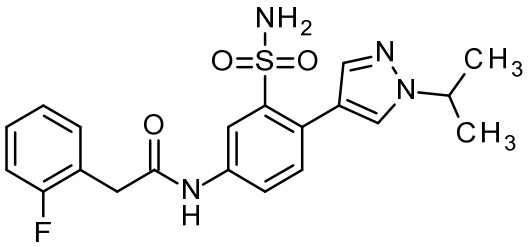
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[2-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-3'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-4-il]acetamida (250 mg, 486 µmol) en metanol (1,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (140 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC ((Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (7,70 mg, 95% de pureza, 3% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,18 - 7,40 (m, 5H), 7,42 - 7,52 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,62 (s, 1H).

Ejemplo 343

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 565 µmol) y 1-(propan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (267 mg, 1,13 mmol) en *n*-propanol (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,9 mg, 28,3 µmol), trifenilfosfina (7,41 mg, 28,3 µmol) y fluoruro de potasio (7,55 mg, 130 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (710 µl, 2,0 M, 1,4 mmol). La reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (4 bar / 25W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (270 mg).

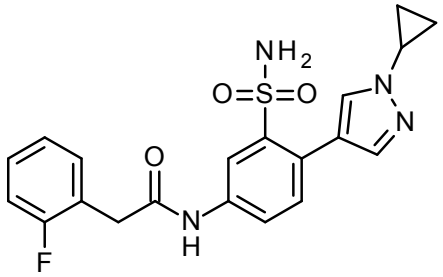
Se disolvió *N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 530 µmol) en metanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (470 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (47,5 mg, 95% de pureza, 20% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIneg): m/z = 415 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,44 (d, 6H), 3,76 (s, 2H), 4,43 - 4,56 (m, 1H), 7,09 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,51 (m, 3H), 7,67 - 7,74 (m, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 344

***N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)-acetamida**



Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (200 mg, 600 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (111 mg, 720 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

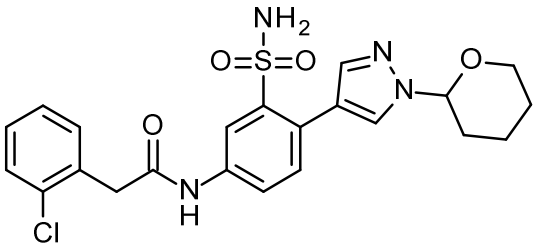
Se disolvió *N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (282 mg, 600 µmol) en metanol (5 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (5 + 5 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (27,2 mg, 98% de pureza, 11% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,91 min; MS (ESIneg): m/z = 413 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,91 - 1,01 (m, 2H), 1,04 - 1,13 (m, 2H), 3,67 - 3,82 (m, 3H), 7,13 - 7,26 (m, 4H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 345

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (3,40 g, 9,01 mmol) en DMF (63 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (1,84 g, 10,8 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,8 ml, 45 mmol) y HATU (5,48 g, 14,4 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoniaco (10% de gradiente de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 2,1 g (50% de pureza, 43% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIneg): m/z = 528 $[M-H]^-$

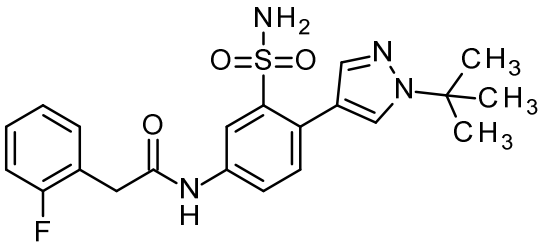
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (350 mg, 660 µmol) en metanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (190 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. Se añadió HCl acuoso (100 µl, 6,0 M) para ajustar el pH a 7. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 80% de pureza, 8% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 473 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,45 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,74 (m, 1H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 2,02 - 2,17 (m, 1H), 3,60 - 3,71 (m, 1H), 3,81 - 3,98 (m, 3H), 5,42 (dd, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 346

***N*-[4-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



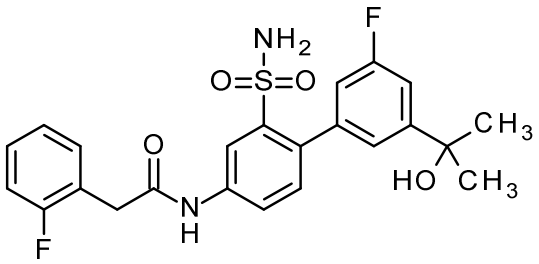
Se disolvió 5-amino-2-(1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (125 mg, 425 µmol) en DMF (3,5 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (78,5 mg, 510 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (370 µl, 2,1 mmol) y HATU (258 mg, 679 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas y se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (12,8 mg, 96% de pureza, 7% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,03 min; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 4H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,78 - 7,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 347

***N*-[3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (500 mg, 1,13 mmol) y ácido [3-(etoxicarbonil)-5-fluorofenil]borónico (479 mg, 2,26 mmol) en *n*-propanol (21 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (39,8 mg, 56,5 µmol), trifenilfosfina (14,8 mg, 56,5 µmol) y fluoruro de potasio (15,1 mg, 260 µmol). La solución se purgó con argón y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,4 ml, 2,0 M, 2,8 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para proporcionar 220 mg (37% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 528 $[M-H]^-$

Se disolvió 2'-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-5-fluoro-4'-{[(2-fluorofenil)acetil]amino}bifenil-3-carboxilato de etilo (220 mg, 415 µmol) en THF seco (7,6 ml) y se añadió solución de bromuro de metilmagnesio en THF (12 ml, 1,0 M, 12 mmol) y la agitación continuó durante 18 horas a temperatura ambiente. Luego se añadió acetato de etilo seguido por solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El precipitado se eliminó por filtración, las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (430 mg).

Se disolvió *N*-[2-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida (250 mg, 485 µmol) en metanol (1,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (430 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%))

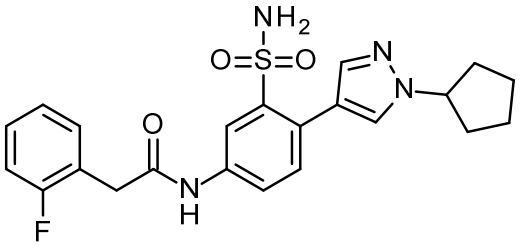
para proporcionar el compuesto del título (50,2 mg, 95% de pureza, 21% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,01 min; MS (ESIneg): m/z = 459 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,43 (s, 6H), 3,79 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 6,98 - 7,10 (m, 1H), 7,15 - 7,37 (m, 8H), 7,38 - 7,45 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 348

***N*-[4-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)-acetamida**



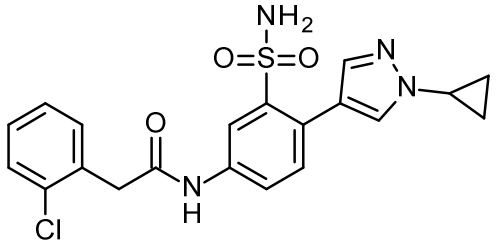
Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (290 mg, 947 µmol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (175 mg, 1,14 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (820 µl, 4,7 mmol) y HATU (576 mg, 1,51 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en metanol (2 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (210 µl) a 80 ºC durante 2 horas. El pH se ajustó a 7 mediante la adición de HCl acuoso 6N. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (37,1 mg, 95% de pureza, 8% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método J): Rt = 1,26 min; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,57 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,63 - 4,79 (m, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 4H), 7,28 - 7,49 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 349

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazolo (510 mg, 2,18 mmol) y fluoruro de potasio (139 mg, 2,4 mmol) en DMF seca y desgasificada (30 ml) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos, luego se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (28 mg, 54 µmol). La reacción se calentó durante 2 horas a 100 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

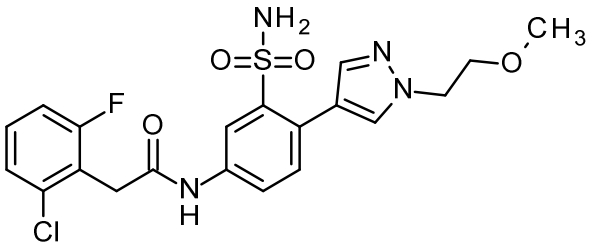
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (560 mg, 1,15 mmol) en metanol (54 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (560 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) y luego mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (192 mg, 95% de pureza, 37% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,94 - 1,01 (m, 2H), 1,05 - 1,10 (m, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 350

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



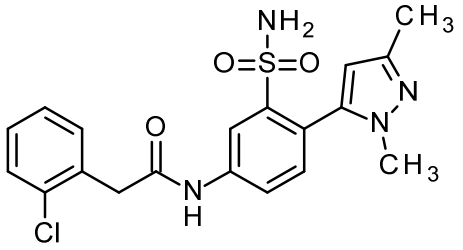
Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (190 mg, 641 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético (145 mg, 769 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) y HATU (390 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (53,8 mg, 99% de pureza, 18% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método I): Rt = 1,17 min; MS (ESIneg): m/z = 465 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,92 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 3H), 7,69 - 7,72 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,00 - 8,02 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 351

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



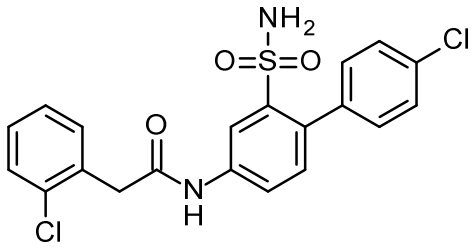
Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)bencenosulfonamida (200 mg, 751 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 901 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (620 µl, 3,8 mmol) y HATU (457 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 5 horas. Se añadió agua y diclorometano y las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice recubierto de amoniaco (Biotage, hexano / acetato de etilo) y luego se sometió a purificación HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (12,6 mg, 95% de pureza, 4% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,87 min; MS (ESIneg): m/z = 417 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,26 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 352

2-(2-clorofenil)-*N*-(4'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) y ácido (4-clorofenil)borónico (243 mg, 1,55 mmol) en DMF (50 ml),

seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas (2 bar, 50W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo / hexano) para proporcionar 467 mg (82% de pureza, 97% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 1,39 min; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

Se disolvió 4'-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (467 mg, 1,01 mmol) en dioxano (4,8 ml) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,14 g, 5,04 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se suspendió en diclorometano y se filtró nuevamente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (230 mg).

Se disolvió 4-amino-4-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (110 mg, 254 µmol) en DMF (1,8 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (52,0 mg, 305 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (210 µl, 1,3 mmol) y HATU (155 mg, 407 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 4 horas y se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (150 mg).

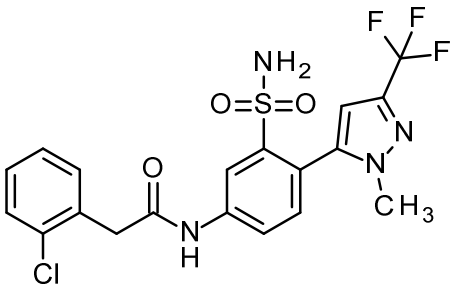
Se disolvió *N*-{4'-cloro-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il}-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 256 µmol) en diclorometano (1,5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (990 µl, 13 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con tolueno. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (29,8 mg, 95% de pureza, 25% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 432 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,89 (s, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 3H), 7,30 - 7,39 (m, 4H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 353

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



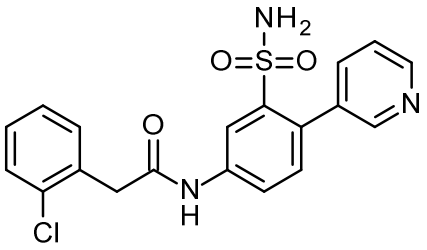
Se disolvió 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]bencenosulfonamida (300 mg, 937 µmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (192 mg, 1,12 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (820 µl, 4,7 mmol) y HATU (570 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ, 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (28,2 mg, 99% de pureza, 6% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 471 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,59 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 5H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 354

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 451 µmol) y ácido piridin-3-ilborónico (83,2 mg, 677 µmol) en DMF (10 ml), luego se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,1 ml, 1,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (47,7 mg, 67,7 µmol). La reacción se calentó durante 30 minutos a 120 ºC en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (740 mg).

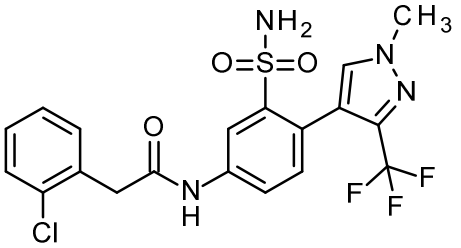
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(piridin-3-il)fenil}acetamida (347 mg, 628 µmol) en diclorometano (5,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml, 65 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (49,6 mg, 95% de pureza, 19% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,85 min; MS (ESIneg): m/z = 400 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,44 - 7,46 (m, 2H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,49 - 8,59 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 355

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (200 mg, 436 µmol) y ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]borónico (169 mg, 872 µmol) en *n*-propanol (8,0 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (15,3 mg, 21,8 µmol) y trifenilfosfina (5,72 mg, 21,8 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (540 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 2 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (250 mg).

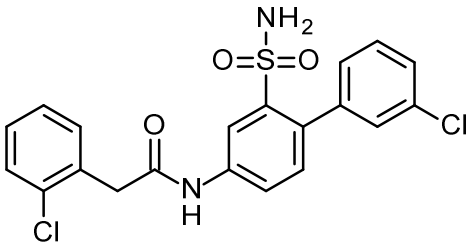
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (250 mg, 474 µmol) en metanol (4,9 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (130 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (3,60 mg, 98% de pureza, 2% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 471 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,41 - 7,53 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,84 - 7,89 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 356

2-(2-clorofenil)-*N*-(3'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (400 mg, 1,03 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (243 mg, 1,55 mmol) en DMF (20 ml), seguido de la adición de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (109 mg, 155 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,5 ml, 1,0 M, 2,5 mmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas (2 bar, 50W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, acetato de etilo/ hexano) para proporcionar 702 mg.

LC-MS (Método A): Rt = 1,39 min; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

Se disolvió 3'-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-4-nitrobifenil-2-sulfonamida (470 mg, 1,02 mmol) en dioxano (4,9 ml) y se añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,15 g, 5,08 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a 70 ºC. Luego la mezcla se filtró sobre gel de sílice, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se suspendió en diclorometano y se filtró nuevamente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (652 mg).

Se disolvió 4-amino-3-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida (200 mg, 60% de pureza, 277 µmol) en DMF (2,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (56,7 mg, 333 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (230 µl, 1,4 mmol) y HATU (169 mg, 443 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 4 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (170 mg).

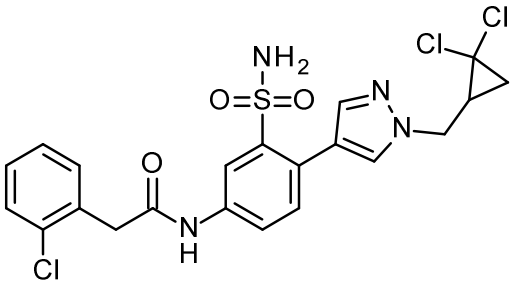
Se disolvió *N*-{3'-cloro-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]bifenil-4-il}-2-(2-clorofenil)-acetamida (170 mg, 290 µmol) en diclorometano (1,5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con tolueno. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (22,6 mg, 95% de pureza, 17% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 433 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 7,31 - 7,35 (m, 3H), 7,38 - 7,42 (m, 3H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 357

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida (200 mg, 448 µmol) en DMF (3 ml) y se añadió carbonato de cesio (292 mg, 897 µmol), ioduro de potasio (74,5 mg, 448 µmol) y 2-(bromometil)-1,1-diclorociclopropano (101 mg, 493 µmol). La reacción se agitó durante 18 horas a 100 ºC. Se añadió la misma cantidad de reactivos y la agitación continuó durante 24 horas a 100 ºC. Luego se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

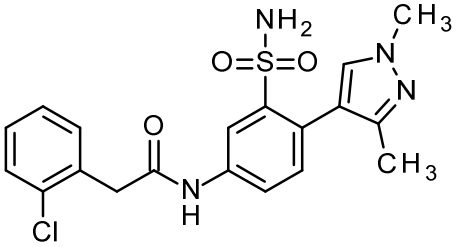
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1*H*-pirazol-4-il}-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)acetamida (302 mg, 531 µmol) en metanol (4,4 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (4,4 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (200 µl) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (6,80 mg, 95% de pureza, 2% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,11 min; MS (ESIneg): m/z = 511 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,57 - 1,71 (m, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 2,26 - 2,35 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 4,33 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,30 - 8,39 (m, 1H), 10,59 (s, 1H).

Ejemplo 358

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (250 mg, 939 µmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (192 mg, 1,13 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (820 µl, 4,7 mmol) y HATU (571 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en

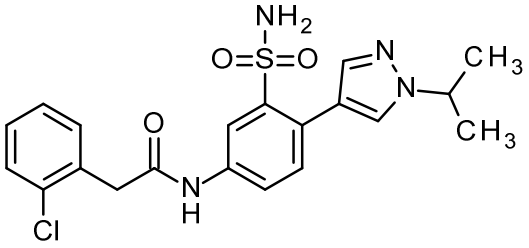
metanol (4 ml) y se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 32% (210 µl). La reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Luego, la reacción se neutralizó con HCl 6N y se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron, la fase orgánica se secó sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto final (19,6 mg, 90% de pureza, 4% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 417 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 359

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



Se disolvió 2-cloro-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 2,11 mmol) y 1-(propan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (998 mg, 4,23 mmol) en *n*-propanol (28 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (74,4 mg, 106 µmol), trifenilfosfina (27,7 mg, 106 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (3,2 ml, 2,0 M, 6,3 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó durante 1 hora a 120 ºC en el microondas (4 bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (700 mg).

Se disolvió 5-nitro-2-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (700 mg, 2,26 mmol) en THF (230 ml) y metanol (50 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 245 mg, 2,30 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (600 mg).

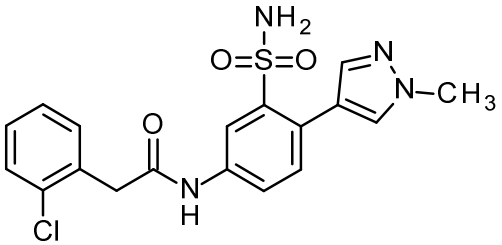
Se disolvió 5-amino-2-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (300 mg, 1,07 mmol) en DMF (7,5 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (219 mg, 1,28 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (880 µl, 5,4 mmol) y HATU (651 mg, 1,71 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ, 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (66,6 mg, 95% de pureza, 14% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método l): Rt = 1,27 min; MS (ESIneg): m/z = 431 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,45 (d, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,45 - 4,58 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,27 - 7,40 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 360

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (900 mg, 1,96 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (490 mg, 2,35 mmol) en DMF (25 ml), luego se

añadió fluoruro de potasio (251 mg, 4,32 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (CAS 53199-31-8) (50,1 mg, 98,1 µmol). La reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC. La mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se sometió una vez más al procedimiento de reacción descrito anteriormente. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (2,39 g).

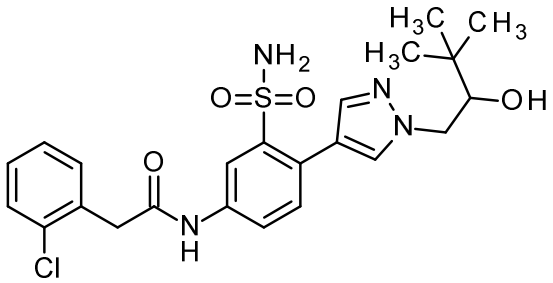
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida (2,39 g, 5,20 mmol) en metanol (80 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (80 ml) a temperatura ambiente. La UPLC indicó una reacción incompleta, se añadió solución acuosa de amoniaco al 25% (80 ml) y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, 10% de etanol en diclorometano) seguida de HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (327 mg, 98% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,86 min; MS (ESIneg): m/z = 403 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,78 - 3,96 (m, 5H), 7,17 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 361

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida (250 mg, 561 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió 2-*terc*-butiloxirano (1,68 g, 16,8 mmol) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol). La reacción se calentó a 130 ºC durante 30 minutos en el microondas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (306 mg).

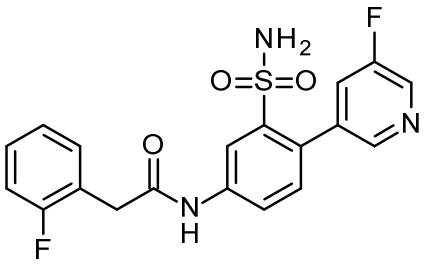
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-{1-[2-hidroxi-3,3-dimetilbutil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil)acetamida (306 mg, 560 µmol) en metanol (5,8 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (480 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (8,80 mg, 95% de pureza, 3% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 1,28 min; MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0,93 (s, 9H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 3,85 - 3,93 (m, 3H), 4,26 (dd, 1H), 4,91 (d, 1H), 6,99 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 362

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (750 mg, 1,70 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (478 mg, 3,39 mmol) en *n*-propanol (15 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (59,7 mg, 84,8 µmol) y trifenilfosfina (22,2 mg, 84,8 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (2,1 ml, 2,0 M, 4,2 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (970 mg).

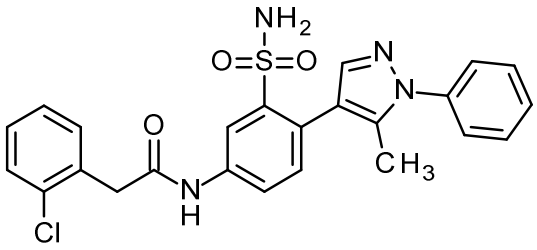
Se disolvió *N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (970 mg, 2,12 mmol) en metanol (50 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (50 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La UPLC indicó una reacción incompleta y se añadió nuevamente una solución acuosa de amoniaco al 25% (50 ml). La agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (126 mg, 99% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,83 min; MS (ESIneg): m/z = 402 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,80 (s, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 5H), 7,68 - 7,75 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 2H), 8,57 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 363

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (170 mg, 583 µmol) y 5-metil-1-fenil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (248 mg, 874 µmol) en *n*-propanol (7,8 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,5 mg, 29,1 µmol), trifenilfosfina (7,64 mg, 29,1 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (730 µl, 2,0 M, 1,5 mmol). La reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (210 mg). El grupo protector se eliminó parcialmente bajo las condiciones de reacción. La mezcla se sometió a las siguientes etapas.

Se disolvió 2-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-5-nitrobencenosulfonamida (210 mg, 586 µmol) en metanol (30 ml) y THF (59 ml) y el matraz se lavó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 63,6 mg, 598 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (190 mg).

Se disolvió 5-amino-2-(5-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (190 mg, 579 µmol) en DMF (4,1 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (118 mg, 694 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (500 µl, 2,9 mmol) y HATU (352 mg, 926 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (130 µl) a 45 ºC

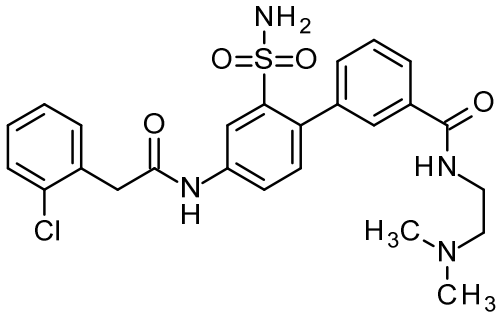
hasta que se completó la desprotección. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 95% de pureza, 3% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,35 min; MS (ESIneg): m/z = 479 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,62 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 364

4'-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2'-sulfamoilbifenil-3-carboxamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 654 µmol) y *N*-[2-(dimetilamino)etil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (229 mg, 719 µmol) en *n*-propanol (13 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (23,0 mg, 32,7 µmol) y trifenilfosfina (8,58 mg, 32,7 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (2,0 ml, 1,0 M, 2,0 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 2 horas. Luego, la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (350 mg).

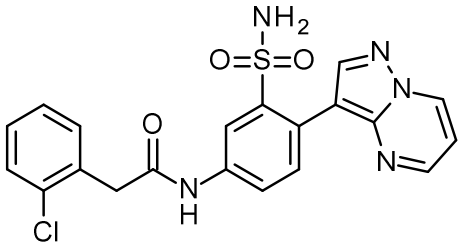
Se disolvió 4'-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-*N*-[2-(dimetilamino)etil]-2'-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}bifenil-3-carboxamida (350 mg, 614 µmol) en metanol (40 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (40 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (19,5 mg, 96% de pureza, 6% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 513 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (600MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2,20 (s, 6H), 2,44 (t, 2H), 3,34 - 3,40 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,76 - 7,86 (m, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,63 (s, 1H).

Ejemplo 365

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (229 mg, 680 µmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (250 mg, 1,02 mmol) en *n*-propanol (9,1 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (23,9 mg, 34,0 µmol), trifenilfosfina (8,92 mg, 34,0 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (850 µl, 2,0 M, 1,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 4 horas. Luego, la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se particionó entre

diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (260 mg).

Se disolvió *N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida (260 mg, 694 µmol) en metanol (30 ml) y THF (70 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 75,4 mg, 708 µmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida (330 mg, 958 µmol) en DMF (6,7 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (196 mg, 1,15 mmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (830 µl, 4,8 mmol) y HATU (583 mg, 1,53 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (480 mg).

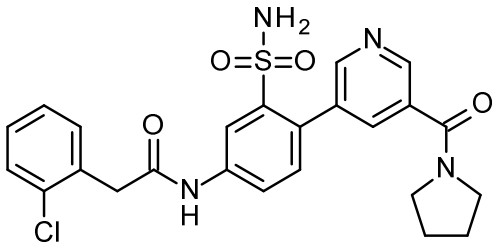
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)fenil]acetamida (450 mg, 905 µmol) en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (100 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (9,60 mg, 95% de pureza, 2% de rendimiento durante 4 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,90 (s, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,83 - 7,91 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,51 - 8,61 (m, 1H), 9,11 - 9,21 (m, 1H), 10,64 (s, 1H).

Ejemplo 366

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (250 mg, 545 µmol) y pirrolidin-1-il[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]metanona (165 mg, 545 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (19,2 mg, 27,2 µmol), trifenilfosfina (7,15 mg, 27,2 µmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio (1,6 ml, 1,0 M, 1,6 mmol). La reacción se calentó a 100 ºC durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (280 mg).

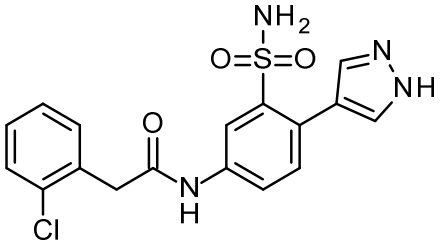
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]fenil)acetamida (280 mg, 505 µmol) en metanol (25 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (25 ml) a temperatura ambiente hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (67,3 mg, 97% de pureza, 26% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,73 - 1,99 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 3H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,82 - 7,89 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 367

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



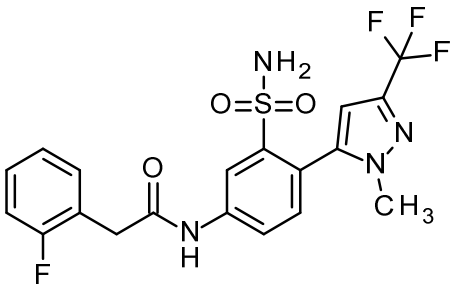
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]fenil}acetamida (197 mg, 414 µmol) en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (950 µl, 12 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (30,9 mg, 95% de pureza, 18% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,89 min; MS (ESIneg): m/z = 389 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 3H), 7,70 - 7,91 (m, 2H), 7,91 - 8,11 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,57 (s, 1H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 368

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 2-cloro-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (550 mg, 1,89 mmol) y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (1,04 g, 3,77 mmol) en *n*-propanol (25 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (66,4 mg, 94,3 µmol), trifenilfosfina (24,7 mg, 94,3 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (2,4 ml, 2,0 M, 4,7 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 80 ºC durante 16 horas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (660 mg).

Se disolvió 2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-5-nitrobencenosulfonamida (660 mg, 1,88 mmol) en metanol (30 ml) y THF (30 ml) y el matraz se lavó con nitrógeno. Se añadió platino sobre carbón (5% de carga, 375 mg, 1,92 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (600 mg). La desprotección parcial se observó en las condiciones de reacción, la mezcla se llevó a las siguientes etapas.

Se disolvió 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]bencenosulfonamida (300 mg, 937 µmol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (173 mg, 1,12 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (820 µl, 4,7 mmol) y HATU (570 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida.

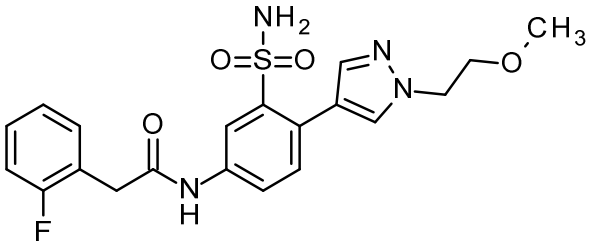
El crudo se disolvió en metanol (20 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (1,6 ml) a 80 ºC durante 2 horas. La reacción se neutralizó y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (10,2 mg, 95% de pureza, 2% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIneg): m/z = 455 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,58 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 5H), 7,84 - 7,93 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 369

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



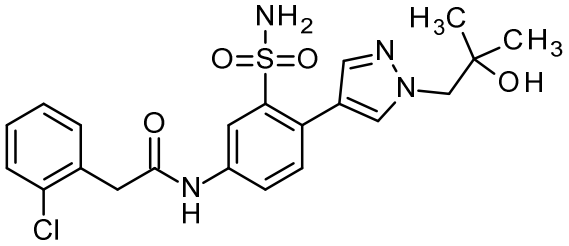
Se disolvió 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (190 mg, 641 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (119 mg, 769 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (560 µl, 3,2 mmol) y HATU (390 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas, luego se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (66,4 mg, 95% de pureza, 23% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 529 $[M-H]^-$

RMN de 1*H* (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,24 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,29 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 370

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]acetamida (180 mg, 404 µmol) en DMF (4 ml), se añadió 2,2-dimetiloxirano (1,3 ml, 14 mmol) y carbonato de cesio (263 mg, 807 µmol) y la reacción se calentó durante 30 minutos a 130 ºC en el microondas (2 bar / 35W). Luego la mezcla se filtró, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (250 mg).

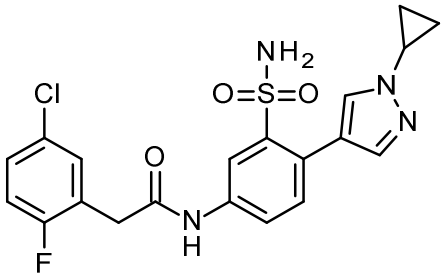
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il]fenil)acetamida (250 mg, 483 µmol) en metanol (5,0 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (270 µl) a 80 ºC hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida, el crudo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%), luego Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (2,60 mg, 95% de pureza, 1% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,88 min; MS (ESIneg): m/z = 461 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,09 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,57 (s, 1H).

Ejemplo 371

2-(5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]benceno-sulfonamida (200 mg, 600 µmol) en DMF (10 ml) y se añadió ácido (5-cloro-2-fluorofenil)acético (136 mg, 720 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) y HATU (456 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

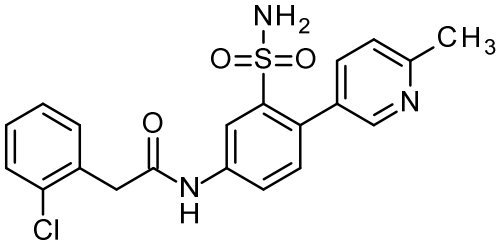
Se disolvió 2-(5-cloro-2-fluorofenil)-*N*-[4-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (302 mg, 600 µmol) en metanol (5,0 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 25% (5,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió la misma cantidad de amoniaco y la agitación continuó hasta completar la reacción. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (27,6 mg, 96% de pureza, 10% de rendimiento durante etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 447 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3OD): δ [ppm]= 1,03 - 1,08 (m, 2H), 1,13 - 1,19 (m, 2H), 3,66 - 3,73 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 372

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-bromo-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida (200 mg, 595 µmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (261 mg, 1,19 mmol) en *n*-propanol (55 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (20,9 mg, 29,7 µmol), trifenilfosfina (10,8 mg, 29,7 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (890 µl, 2,0 M, 1,8 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas. Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Se observó una desprotección en las condiciones de reacción y la sulfonamida libre se llevó a las siguientes etapas.

Se disolvió 2-(6-metilpiridin-3-il)-5-nitrobencenosulfonamida (450 mg, 1,53 mmol) en metanol (70 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 167 mg, 1,56 mmol) y el matraz se evacuó y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se destiló conjuntamente con THF y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (400 mg).

Se disolvió 5-amino-2-(6-metilpiridin-3-il)bencenosulfonamida (200 mg, 760 µmol) en DMF (5,3 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (155 mg, 911 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (630 µl, 3,8 mmol) y

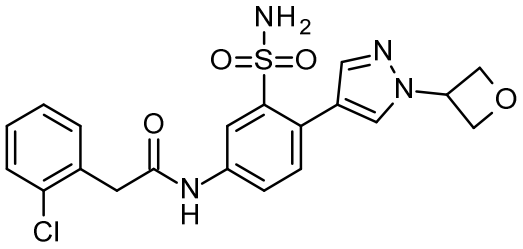
HATU (462 mg, 1,22 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 16 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (33,3 mg, 95% de pureza, 10% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 414 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,11 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,20 - 7,39 (m, 6H), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,78 - 7,89 (m, 1H), 8,31 - 8,44 (m, 2H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 373

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-acetamida



Se disolvió 2-bromo-5-nitrobencenosulfonamida (100 mg, 356 µmol) y 1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (107 mg, 427 µmol) en *n*-propanol (4,8 ml) y se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (CAS 13965-03-2) (12,5 mg, 17,8 µmol), trifenilfosfina (4,67 mg, 17,8 µmol) y solución acuosa de carbonato de potasio (530 µl, 2,0 M, 1,1 mmol). La solución se purgó con argón durante 5 minutos y la reacción se calentó a 120 ºC durante 1 hora en el microondas (4 bar / 40W). Luego la mezcla se filtró sobre Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se destiló conjuntamente con metanol y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (120 mg).

Se disolvió 5-nitro-2-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (120 mg, 370 µmol) en THF (37 ml) y el matraz se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbón (10% de carga, 40,2 mg, 377 µmol) y el matraz se evacuó

y luego se enjuagó con hidrógeno (1 bar). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (110 mg).

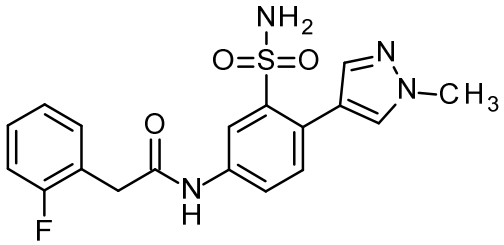
Se disolvió 5-amino-2-[1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-il]bencenosulfonamida (110 mg, 374 µmol) en DMF (2,6 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (76,5 mg, 448 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (330 µl, 1,9 mmol) y HATU (227 mg, 598 µmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigdeC18 5µ, 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (38,6 mg, 95% de pureza, 22% de rendimiento durante 3 etapas).

LC-MS (Método J): Rt = 1,09 min; MS (ESIneg): m/z = 445 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,88 (s, 2H), 4,86 - 5,00 (m, 4H), 5,54 - 5,68 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,27 - 8,35 (m, 1H), 10,58 (s, 1H).

Ejemplo 374

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 793 µmol) en DMF (6,6 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (147 mg, 951 µmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (350 µl, 4,0 mmol) y HATU (482 mg, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro

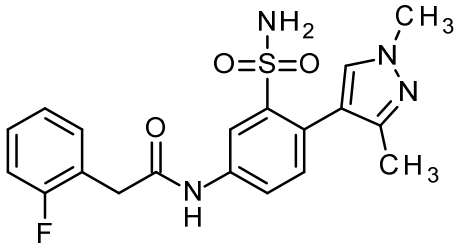
Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (75,6 mg, 95% de pureza, 23% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,90 min; MS (ESIneg): m/z = 387 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,76 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 7,12 - 7,27 (m, 4H), 7,30 - 7,44 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,77 - 7,86 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 375

***N*-[4-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



Se usó una mezcla de (dimetilamino)metileno protegido / desprotegido como material de partida:

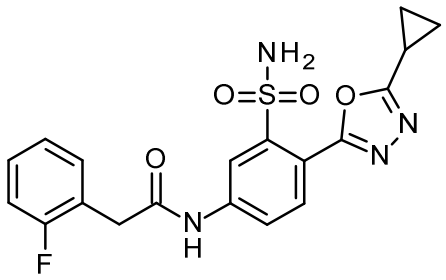
Se disolvió 5-amino-2-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)bencenosulfonamida (250 mg, 939 µmol) en DMF (7,8 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (174 mg, 1,13 mmol), seguido de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (820 µl, 4,7 mmol) y HATU (571 mg, 1,50 mmol). La reacción se agitó a 50 ºC durante 18 horas. Se añadió diclorometano y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en metanol (10 ml) y se trató con hidróxido de sodio acuoso al 32% (0,2 ml) a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó y se añadió agua y diclorometano. Las fases se separaron y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante (Waters XBrigde C18 5µ, 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar el compuesto del título (28,0 mg, 90% de pureza, 7% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,99 (s, 3H), 3,77 (s, 5H), 6,91 (s, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 3H), 7,29 - 7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,77 - 7,85 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 376

***N*-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)-acetamida**



Se disolvió 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (100 mg, 298 µmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-fluorofenil)acético (55,2 mg, 358 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol) y HATU (227 mg, 596 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (290 mg).

LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Se disolvió *N*-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida (290 mg, 615 µmol) en metanol (50 ml) y se trató con solución concentrada de amoniaco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto puro del título se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2%

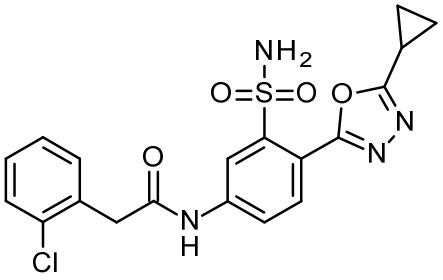
de amoniaco acuoso (32%)) (56,8 mg, 98% de pureza, 22% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,07 - 1,22 (m, 4H), 2,34 (tt, 1H), 3,82 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 377

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-acetamida



Se disolvió 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida (100 mg, 298 µmol) en DMF (5,0 ml) y se añadió ácido (2-clorofenil)acético (61,0 mg, 358 µmol), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (260 µl, 1,5 mmol) y HATU (227 mg, 596 µmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se añadió 0,5 eq de todos los reactivos y la agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro Whatman y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (340 mg).

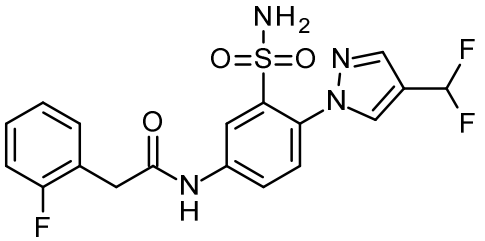
LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil]acetamida (340 mg, 697 µmol) en metanol (10 ml) y se trató con solución concentrada de amoniaco (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión

reducida y el producto puro se obtuvo después de la purificación mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (56,6 mg, 93% de pureza, 17% de rendimiento durante 2 etapas).
LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,06 - 1,22 (m, 4H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 378

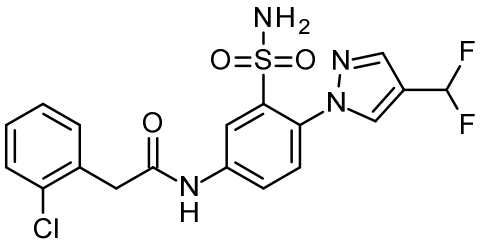
***N*-{4-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP2.3 y GP6.1, 2-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,670 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (154 mg, 1,00 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico).
LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min, MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,41 - 8,44 (m, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 379

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



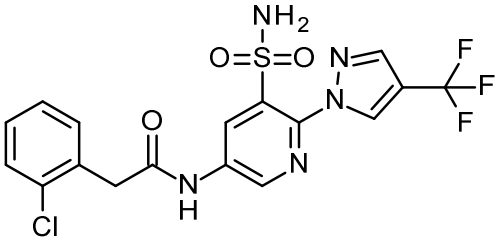
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.3 y GP6.1, 2-[4-(difluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,670 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (154 mg, 1,00 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico).

LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min, MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,39 - 7,49 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 – 8,44 (m, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 380

2-(2-clorofenil)-*N*-{5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida



Se disolvió 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (250 mg, 690 µmol) y ácido (2-clorofenil)acético (177 mg, 1,03 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (600 µl, 3,4 mmol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (310 µl, 1,0 mmol) en forma sucesiva. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre un filtro

Whatman. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa (400 mg).

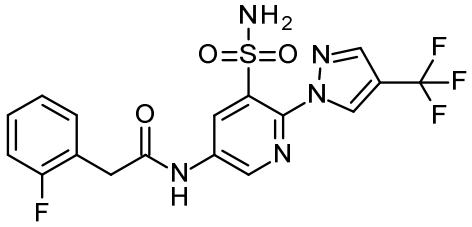
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(5-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il)acetamida (400 mg, 777 µmol) en metanol (37 ml) y se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio al 40% (24 µl, 1,9 mmol) durante 1 hora a 50 ºC. Luego, el disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) para proporcionar 3,8 mg del compuesto del título (95% de pureza, 1% de rendimiento durante 2 etapas).

LC-MS (Método B): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3,95 (s, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 381

2-(2-fluorofenil)-*N*-{5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida



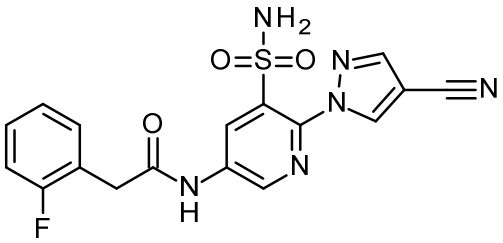
El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al Ejemplo 380 comenzando a partir de 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metilideno]-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]piridina-3-sulfonamida (250 mg, 690 µmol) en 2 etapas después de la purificación mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (12,8 mg, 90% de pureza, 4% de rendimiento).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 444 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3,85 (s, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 2H), 7,29 - 7,47 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 382

***N*-[6-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



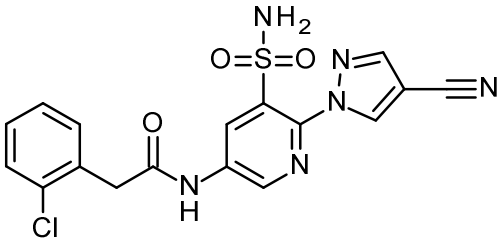
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (200 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (145 mg, 0,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (13 mg, 0,0325 mmol, 2 % de rendimiento durante 5 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min, MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,63 (s, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).

Ejemplo 383

2-(2-clorofenil)-*N*-[6-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

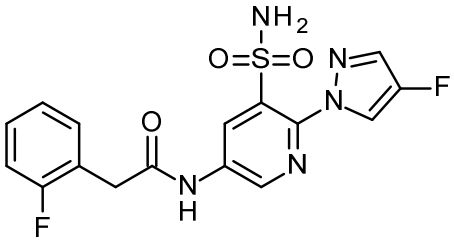


De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (55 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (41 mg, 0,26 mmol) se convirtieron sin purificación de

intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no se necesitó purificación adicional (20,5 mg, 0,0492 mmol, 9% de rendimiento durante 5 etapas, 97% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min, MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,63 (s, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 11,08 (s, 1H).

Ejemplo 384

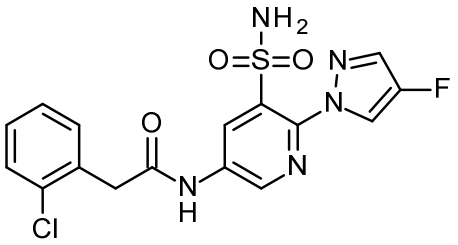
2-(2-fluorofenil)-*N*-[6-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida en crudo (150 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (111 mg, 0,72 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (24 mg, 0,061 mmol, 8 % de rendimiento durante 5 etapas, 97 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min, MS (ESIpos): m/z = 394 [M+H]+
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 385

2-(2-clorofenil)-*N*-[6-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



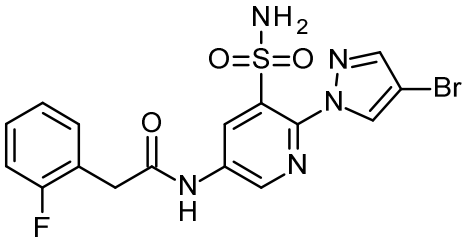
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida en crudo (150 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (123 mg, 0,72 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (25 mg, 0,061 mmol, 8 % de rendimiento durante 5 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min, MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ejemplo 386

***N*-[6-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida**

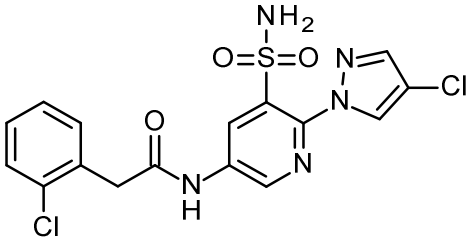


De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (84 mg) y ácido (2-fluorofenil)acético (50,5 mg, 0,33 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El producto deseado precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no se necesitó purificación adicional (14 mg, 0,0308 mmol, 12 % de rendimiento durante 5 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min, MS (ESIpos): m/z = 454/456 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 387

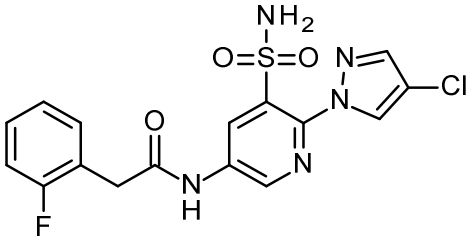
2-(2-clorofenil)-*N*-[6-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (100 mg) y ácido (2-clorofenil)acético (77,8 mg, 0,46 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no se necesitó purificación adicional (38 mg, 0,0891 mmol, 27 % de rendimiento durante 5 etapas, 99 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min, MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 388

***N*-[6-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida**



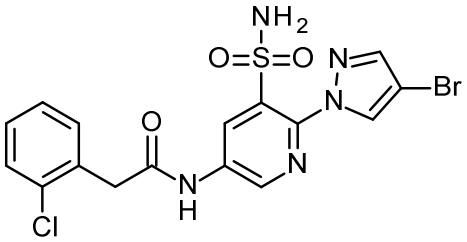
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (100 mg) y ácido (2-fluorofenill)acético (70 mg, 0,46 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no se necesitó purificación adicional (8 mg, 0,0195 mmol, 6 % de rendimiento durante 5 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min, MS (ESIpos): m/z = 410 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 389

***N*-[6-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-clorofenil)-acetamida**



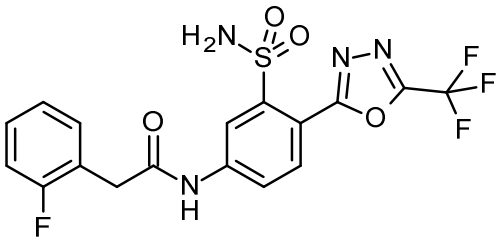
De acuerdo con el procedimiento general GP6.1, 5-amino-2-(4-bromo-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]piridina-3-sulfonamida en crudo (84 mg) y ácido (2-clorofenill)acético (55,9 mg, 0,33 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título. El compuesto del título precipitó durante la reacción y se obtuvo mediante filtración, no se necesitó purificación adicional (20 mg, 0,0425 mmol, 17 % de rendimiento durante 5 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min, MS (ESIpos): m/z = 470/472 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).

Ejemplo 390

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



Se disolvió 2-(2-fluorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida (268 mg, 451 µmol) en diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 12% de rendimiento, 99% de pureza).

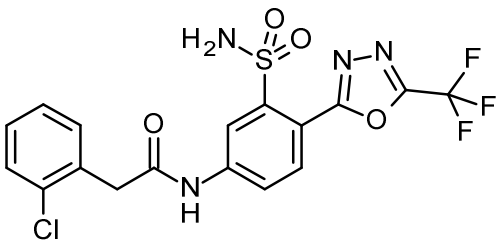
LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min

MS (ESIpos): m/z = 445 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,85 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ejemplo 391

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



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida (276 mg, 451 µmol) en

diclorometano (7,3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 23 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 11% de rendimiento, 95% de pureza).

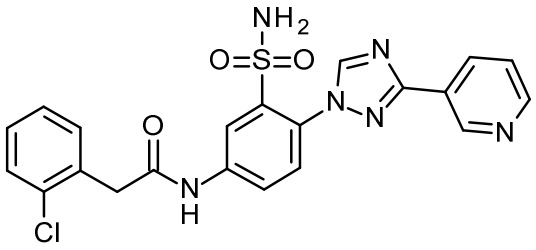
LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min

MS (ESIpos): m/z = 461 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 392

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[3-(piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



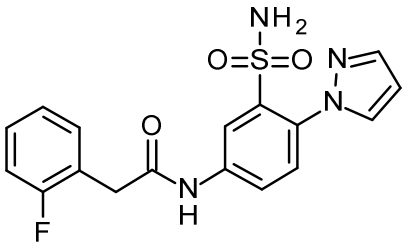
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridina (283 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (197 mg, 1,15 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido trifluoroacético) (10 mg, 0,0213 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 96 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,48 (dt, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 393

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



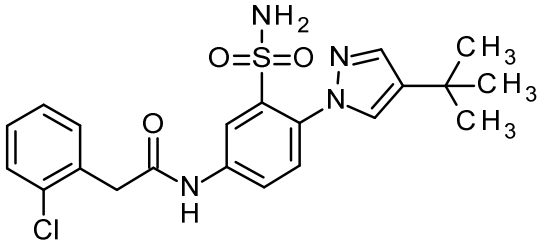
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 1*H*-pirazol (66 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (120 mg, 0,78 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (11 mg, 0, 294 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 375 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,80 (s, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (td, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 394

***N*-[4-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol (241 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters

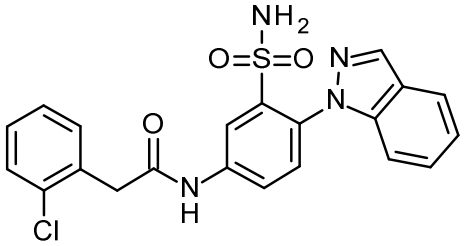
XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (28 mg, 0,0626 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,27 (s, 9H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 5,52 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 395 y Ejemplo 396

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2*H*-indazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (321 mg, 1,88 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en los dos compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 395

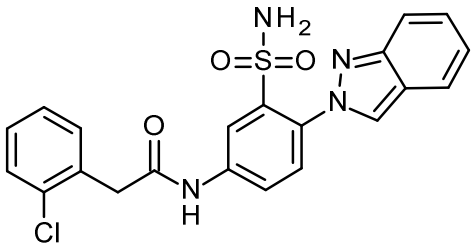
2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



58 mg, 0,132 mmol, 10 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 1,33 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 (ddd, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (dt, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 396

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



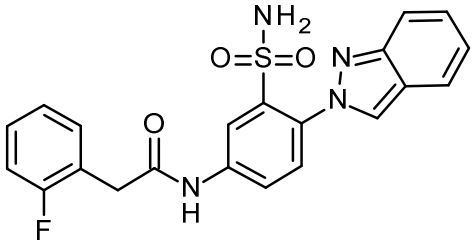
14 mg, 0,0318 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,14 (ddd, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,64 (br s, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 397 y Ejemplo 398

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2*H*-indazol (229 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (290 mg, 1,88 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en los dos compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), seguida por HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 397

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

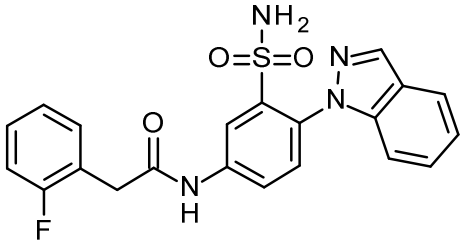


15 mg, 0,0353 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,11 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,63 (br s, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,78 - 7,82 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 398

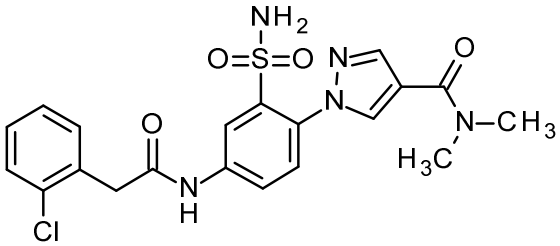
2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



70 mg, 0,0165 mmol, 13 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 4H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 399

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-*N*,N-dimetil-1*H*-pirazolo-4-carboxamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N*,*N*-dimetil-1*H*-pirazolo-4-carboxamida (270 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm,

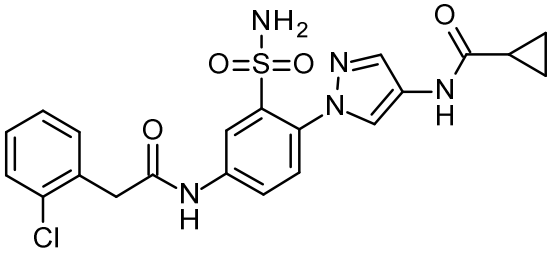
acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (35 mg, 0,0758 mmol, 6 % de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,97 (br s, 3H), 3,18 (br s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,48 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 400

***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]ciclopropanocarboxamida**



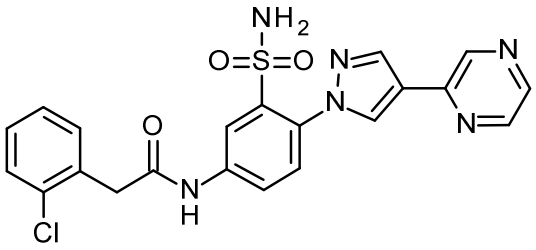
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), *N*-(1*H*-pirazol-4-il)ciclopropanocarboxamida (293 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (44 mg, 0,0928 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,76 - 0,82 (m, 4H), 1,72 (quin, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 401

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



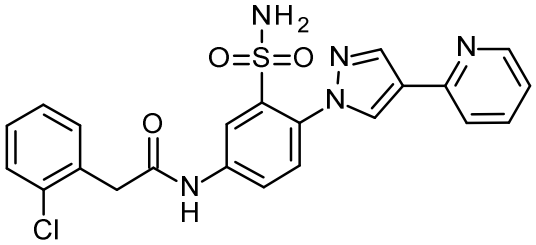
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pirazol-4-il)pirazina (283 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (41 mg, 0,0874 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,43 - 7,50 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 402

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 2-(1*H*-pirazol-4-il)piridina (281 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters

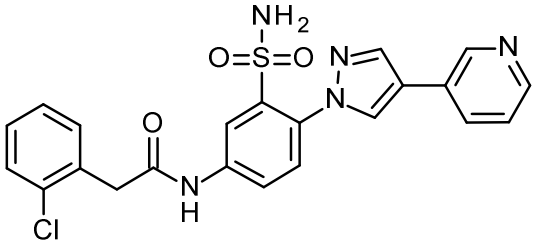
XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (54 mg, 0,115 mmol, 9 % de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,91 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,24 (ddd, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,57 (ddd, 1H), 8,67 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 403

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



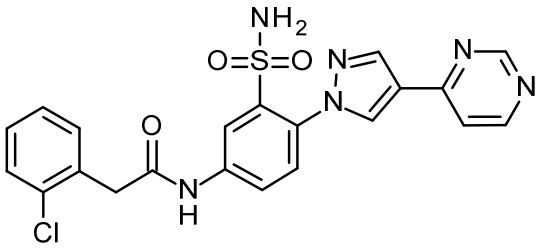
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3-(1*H*-pirazol-4-il)piridina (281 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (20 mg, 0,0427 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 97% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,52 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,09 (dt, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 404

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



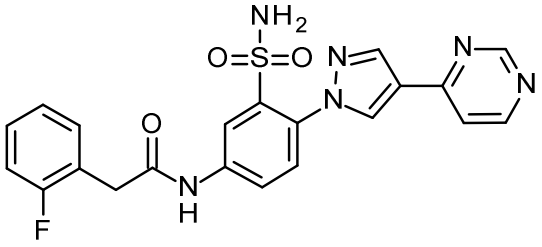
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidina (142 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (162 mg, 0,95 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de una HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (6,1 mg, 0,0130 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método I): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 405

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (250 mg, 0,65 mmol), 4-(1*H*-pirazol-4-il)pirimidina (142 mg, 0,97 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (146 mg, 0,95 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto

del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de una HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (7,3 mg, 0,0161 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método I): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

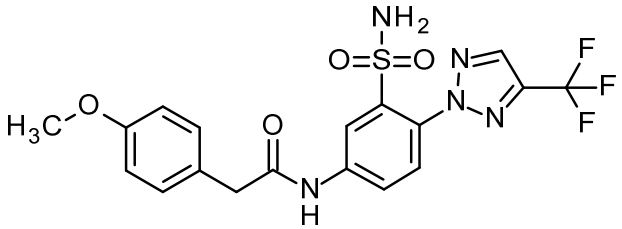
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 6,50 - 8,00 (pico muy amplio en la línea de base, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplos 406 y 407

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.3, una mezcla regioisomérica de *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (159 mg, 0,404 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético (99,8 mg, 0,60 mmol) se convirtió sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 406

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



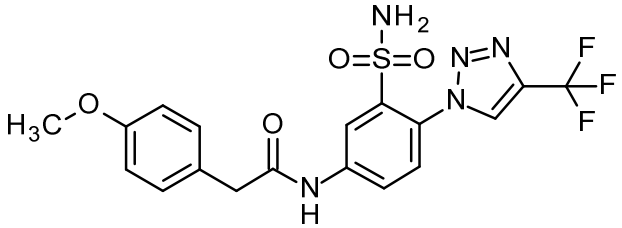
17 mg, 0,0373 mmol, 9 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza

LC-MS (Método B): Rt = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 454 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,64 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,90 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,39 (br s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 407

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



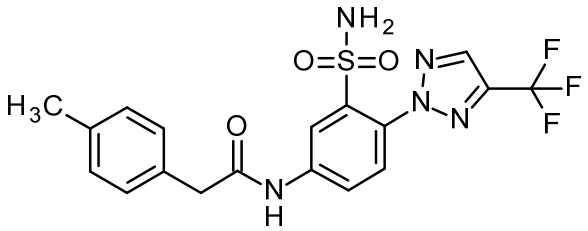
48 mg, 0,105 mmol, 26 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 0,81 min; MS (ESIneg): m/z = 454 $[M-H]^-$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,65 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,91 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (br s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplos 408 y 409

De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.3, una mezcla regioisomérica de *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (159 mg, 0,404 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético (90,1 mg, 0,60 mmol) se convirtió sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 408

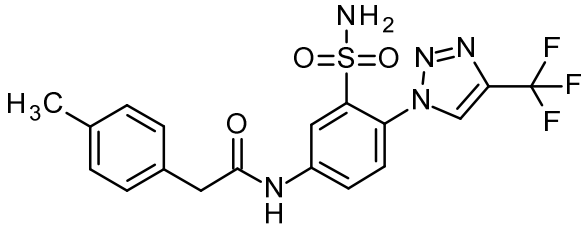
2-(4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



12,4 mg, 0,0282 mmol, 7 % de rendimiento durante 3 etapas, 98 % de pureza, después de la purificación adicional mediante otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico)
LC-MS (Método A): Rt = 1,19 min; MS (ESIneg): m/z = 438 $[M-H]^-$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,01 (dd 1H), 8,42 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 409

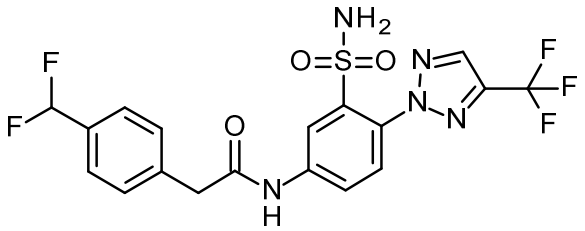
2-(4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida



22,3 mg, 0,0507 mmol, 13 % de rendimiento durante 3 etapas, 98% de pureza
LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 438 $[M-H]^-$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,28 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,62 (br s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 410

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



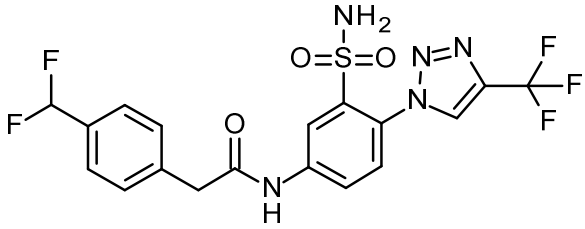
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida (48 mg, 0,123 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (36,5 mg, 0,20 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título que precipitó después de la última etapa de la mezcla de reacción (15 mg, 0,0316 mmol, 26 % de rendimiento durante 3 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 474 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,81 (s, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 411

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



De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (45 mg, 0,115 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético (40 mg, 0,22 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco

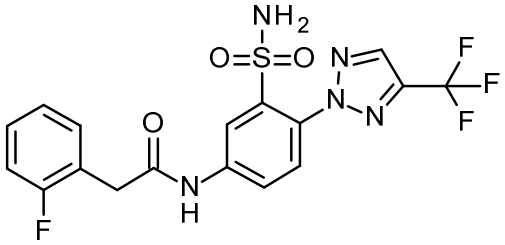
acuoso (32%)) (16 mg, 0,0337 mmol, 29 % de rendimiento durante 3 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,82 (s, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,37 - 7,60 (m, 6H), 7,67 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 412

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



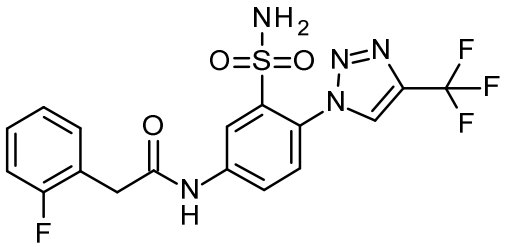
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida (48 mg, 0,123 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (30,2 mg, 0,20 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% ácido fórmico) (3 mg, 0,00677 mmol, 6 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 442 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,30 - 7,51 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 413

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



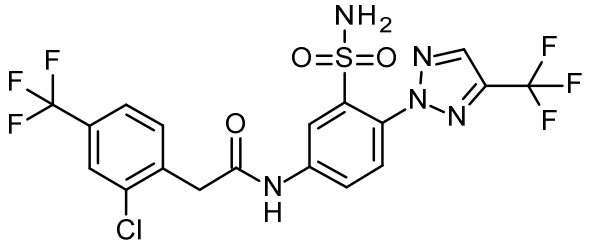
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (45 mg, 0,115 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (33,2 mg, 0,22 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (21 mg, 0,0474 mmol, 41 % de rendimiento durante 3 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,83 (s, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,57 (br s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,90 (s, 1H).

Ejemplo 414

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



De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida (48 mg, 0,123 mmol) y ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético (46,7 mg, 0,20 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1%

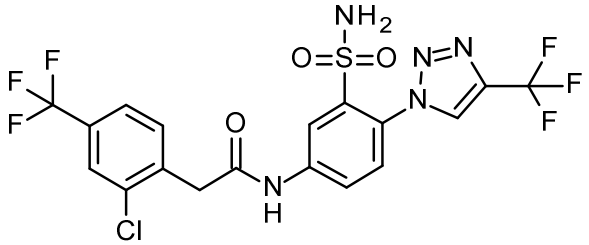
ácido fórmico) (5 mg, 0,00947 mmol, 5 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,29 min; MS (ESIneg): m/z = 526 $[M-H]^-$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,46 (br s, 2H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 415

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



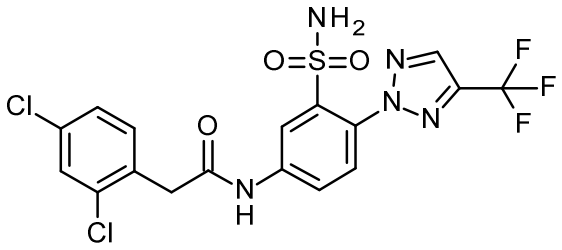
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (45 mg, 0,115 mmol) y ácido[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético (51,4 mg, 0,22 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (17 mg, 0,0322 mmol, 28 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 4,06 (s, 2H), 7,57 (br s, 2H), 7,65 - 7,77 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 10,99 (s, 1H).

Ejemplo 416

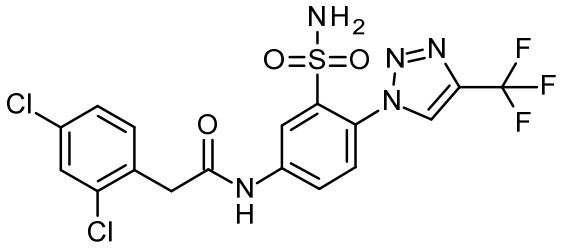
2-(2,4-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida (48 mg, 0,123 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (40,2 mg, 0,20 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título que precipitó después de la última etapa de la mezcla de reacción (26 mg, 0,0526 mmol, 43 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIneg): m/z = 492 $[M-H]^-$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,92 (s, 1H).

Ejemplo 417

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



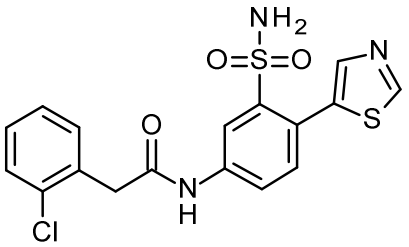
De acuerdo con los procedimientos generales GP2.4 y GP6.4, *N*-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida (45 mg, 0,115 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético (44,1 mg, 0,22 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)) (17 mg, 0,0344 mmol, 30 % de rendimiento durante 3 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,53 - 7,71 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 418

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-5-il)fenil]acetamida



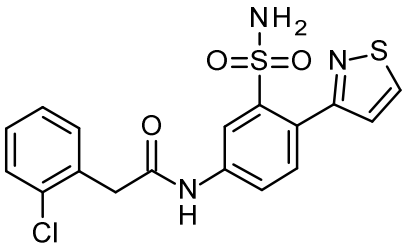
De acuerdo con el procedimiento general GP8.1, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (150 mg, 0,33 mmol) y 5-bromo-1,3-tiazol (97,3 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (5,9 mg, 0,0145 mmol, 4 % de rendimiento, 90 % de pureza).

LC-MS (Método I): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 419

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-3-il)fenil]acetamida



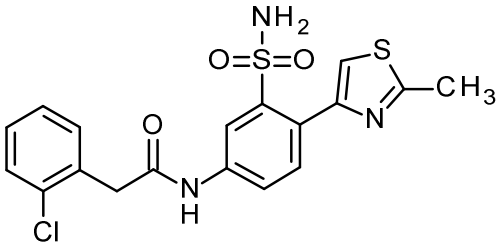
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 3-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (2,9 mg, 0,00711 mmol, 1 % de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método J): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 408 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 420

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters

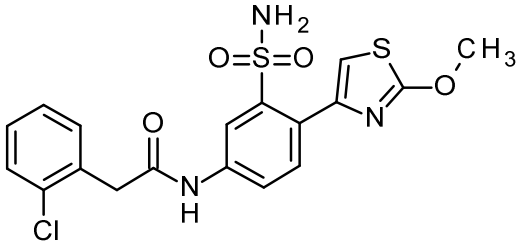
XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (19 mg, 0,0450 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,73 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,63 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 421

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



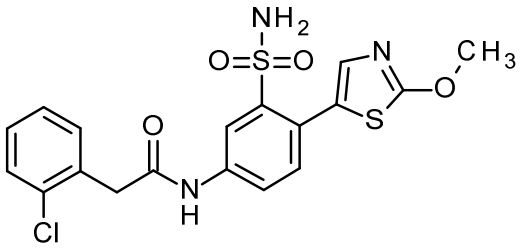
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol (230 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (25 mg, 0,057 mmol, 9 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (500MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 422

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



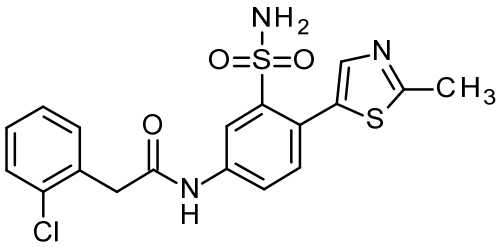
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-metoxi-1,3-tiazol (230 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (23 mg, 0,0525 mmol, 8 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 3H), 7,83 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 423

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



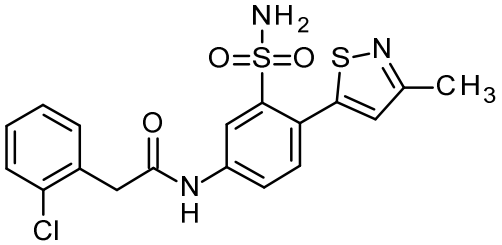
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (20 mg, 0,0474 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,67 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,39 - 7,48 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 424

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



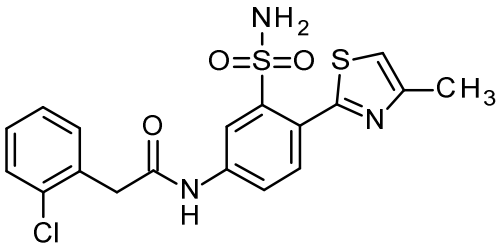
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-3-metil-1,2-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (32 mg, 0,0758 mmol, 12 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método J): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,45 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,39 - 7,50 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 425

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



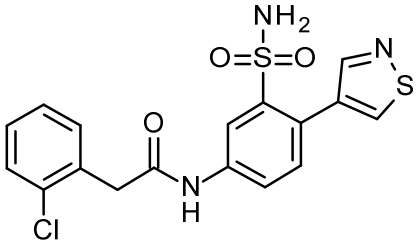
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (35 mg, 0,0830 mmol, 13 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,43 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,72 - 7,78 (m, 3H), 7,99 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 426

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-4-il)fenil]acetamida



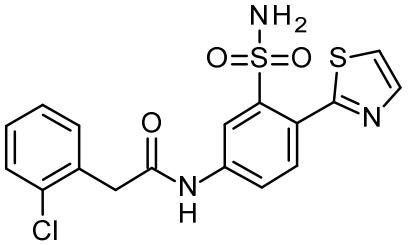
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (9 mg, 0,0221 mmol, 3% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 427

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida



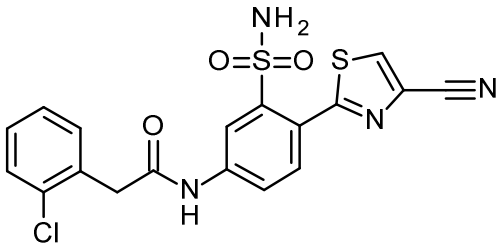
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (6 mg, 0,0147 mmol, 2 % de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,40 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 428

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



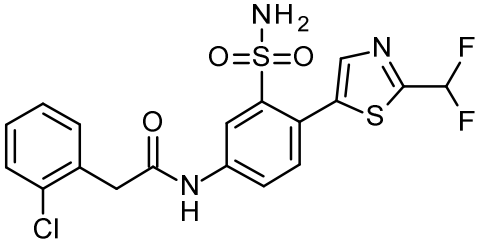
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-1,3-tiazol-4-carbonitrilo (224 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (5 mg, 0,0116 mmol, 2 % de rendimiento, 95 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 433 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 429

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



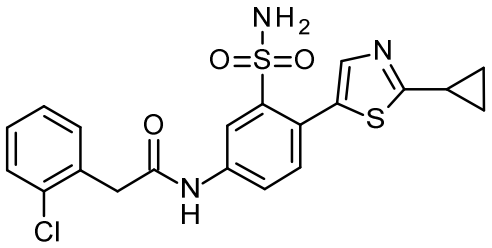
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-(difluorometil)-1,3-tiazol (254 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (11 mg, 0,0240 mmol, 4 % de rendimiento, 85 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 458 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 2H), 7,38 (tr, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 3H), 7,88 (dd, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 430

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



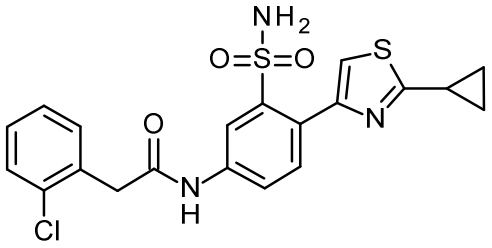
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-ciclopropil-1,3-tiazol (242 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (26 mg, 0,0580 mmol, 9% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,97 - 1,02 (m, 2H), 1,09 - 1,15 (m, 2H), 2,39 (tt, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 431

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



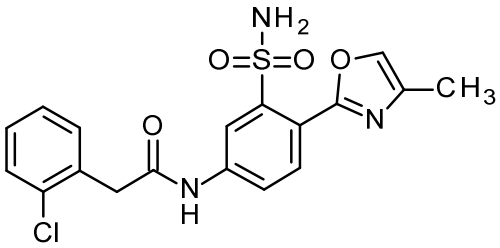
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-ciclopropil-1,3-tiazol (242 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (12 mg, 0,0268 mmol, 4 % de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,95 - 0,99 (m, 2H), 1,16 - 1,21 (m, 2H), 1H superpuesto por señal de disolvente, 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 4H), 7,93 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 432

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



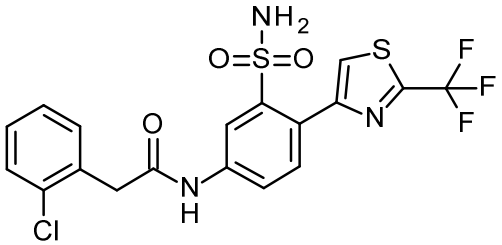
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y clorhidrato de 4-bromo-2-metil-1,3-oxazol (235 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron dos veces mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (1 mg, 0,00246 mmol, 1 % de rendimiento, 80 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 406 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,18 (d, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,96 - 8,03 (m, 2H), 8,39 (d, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 433

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}acetamida



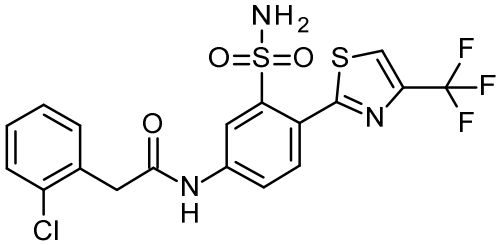
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (9 mg, 0,0189 mmol, 3% de rendimiento, 85 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,14 min; MS (ESIpneg): m/z = 474 [M-H]-

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 434

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) se convirtieron

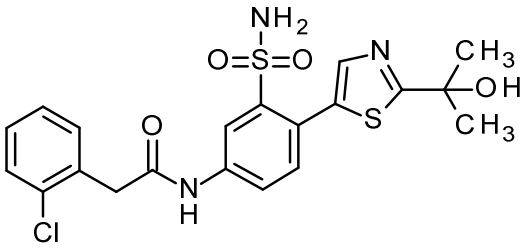
en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (5 mg, 0,0105 mmol, 2% de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 476 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 7,41 - 7,51 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 435

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



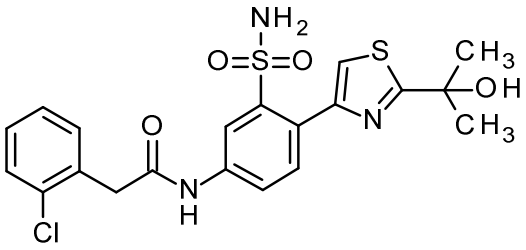
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (25 mg, 0,0537 mmol, 8% de rendimiento, 99 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,54 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 4H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 436

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



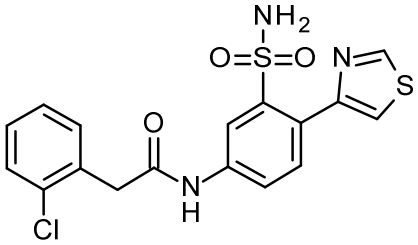
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (263 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (42 mg, 0,0901 mmol, 14 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 466 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,53 (s, 6H), 3,89 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,59 - 7,66 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 437

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]acetamida



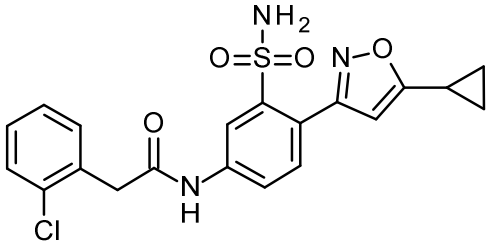
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (600 mg, 1,31 mmol) y 4-bromo-1,3-tiazol (389 mg, 2,37 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (3 mg, 0,00735 mmol, 1 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 438

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



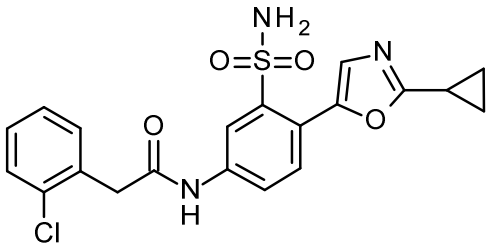
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 3-bromo-5-ciclopropil-1,2-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (12 mg, 0,0427 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,79 - 0,85 (m, 2H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 439

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



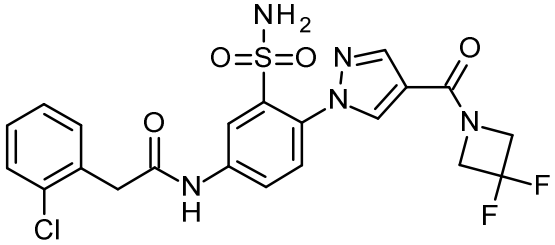
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-ciclopropil-1,3-oxazol (223 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, metanol/agua + 0,1% de ácido fórmico) (12 mg, 0,0427 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método I): Rt = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 432 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,98 - 1,10 (m, 4H), 2,13 - 2,21 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 5H), 7,68 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 440

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y 3,3-difluoroazetidina (51,8 mg, 0,56 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters

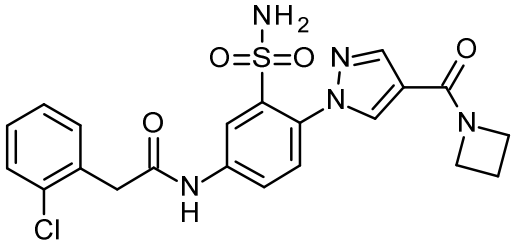
XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (31 mg, 0,0608 mmol, 28 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 4,35 - 4,56 (m, 2H), 4,74 - 5,00 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 4H), 7,59 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 441

***N*-{4-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida**



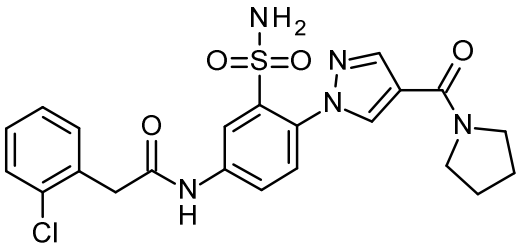
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y azetidina (31,8 mg, 0,56 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (17 mg, 0,0359 mmol, 16 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,24 - 2,32 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,00 (br t, 2H), 4,39 (br, t, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 442

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



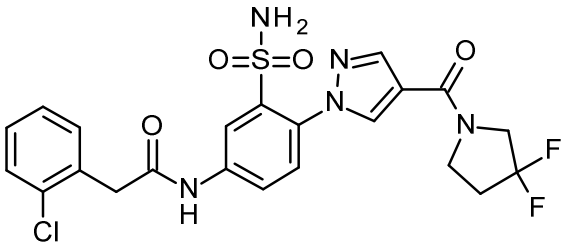
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y pirrolidina (39,6 mg, 0,56 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (21 mg, 0,0430 mmol, 20 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,79 - 1,88 (m, 2H), 1,89 - 1,97 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 443

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



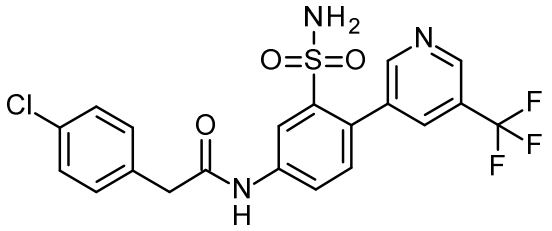
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y 3,3-difluoropirrolidina (59,7 mg, 0,56 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (31 mg, 0,0592 mmol, 27 % de rendimiento, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,70 (br t, 1H), 3,88 (br t, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,97 (br t, 1H), 4,19 (br t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 4H), 7,62 (br t, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,53 (br d, 1H), 10,81 (s, 1H), 2H probablemente superpuesta por señal de agua

Ejemplo 444

2-(4-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

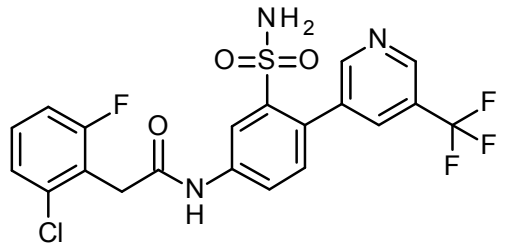


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0275 mmol, 14% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 445

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

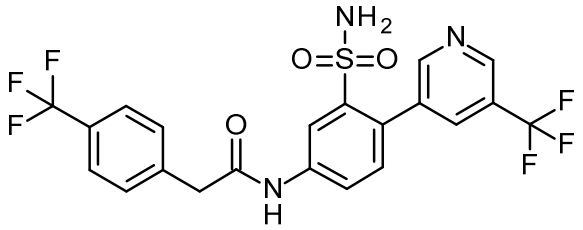


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (18,0 mg, 0,0369 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo 446

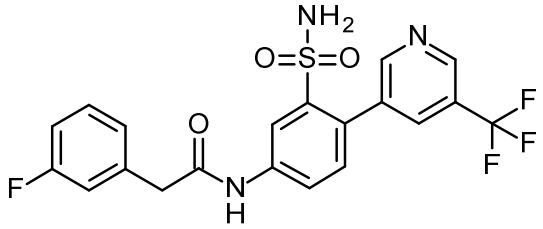
***N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (10,6 mg, 0,0211 mmol, 11 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 447

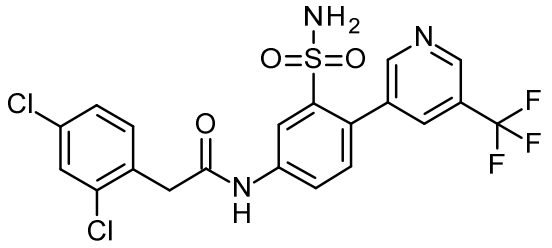
2-(3-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (20,7 mg, 0,0457 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ejemplo 448

2-(2,4-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

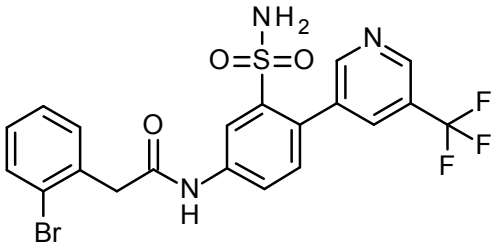


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (15,0 mg, 0,0297 mmol, 15 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 449

2-(2-bromofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

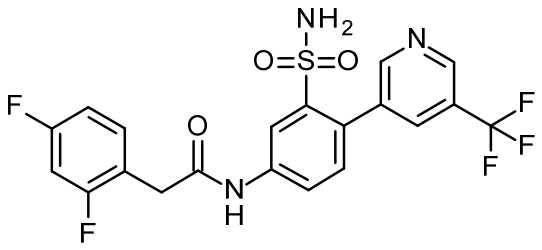


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (12,9 mg, 0,0251 mmol, 13 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

Ejemplo 450

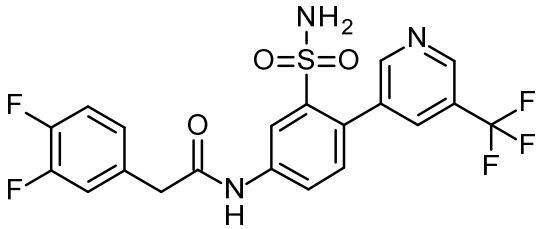
2-(2,4-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2,4-difluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0295 mmol, 15 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 451

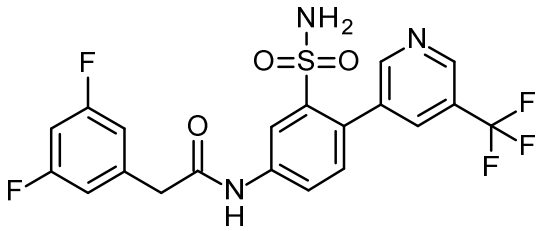
2-(3,4-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 452

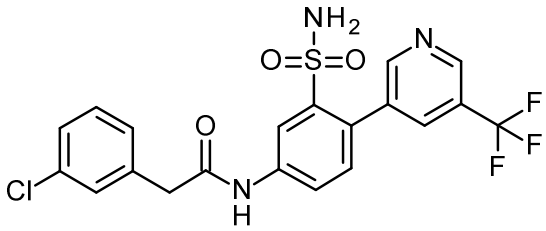
2-(3,5-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (20,3 mg, 0,0431 mmol, 22 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

Ejemplo 453

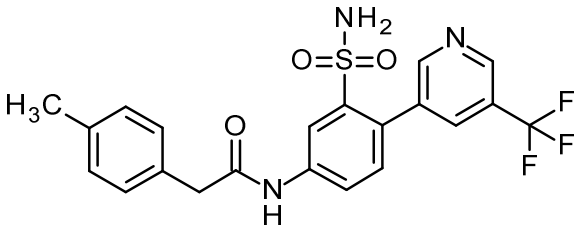
2-(3-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (3-clorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (7,0 mg, 0,0149 mmol, 7 % de rendimiento, 78 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 454

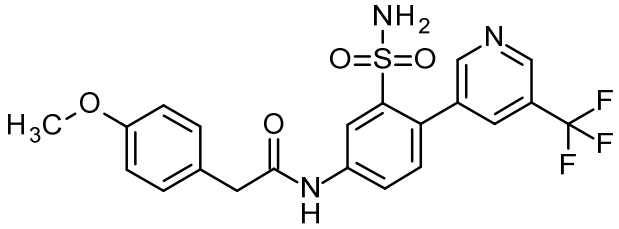
2-(4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,2 mg, 0,0294 mmol, 15 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 455

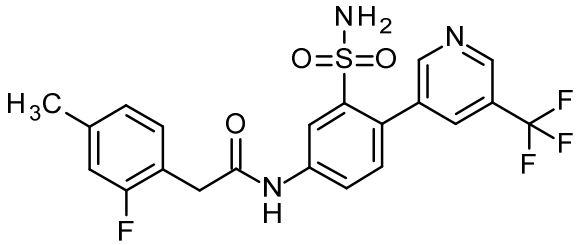
2-(4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (17,9 mg, 0,0385 mmol, 19 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo 456

2-(2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

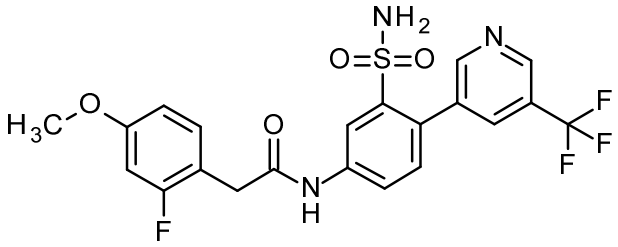


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (21,6 mg, 0,0462 mmol, 23 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo 457

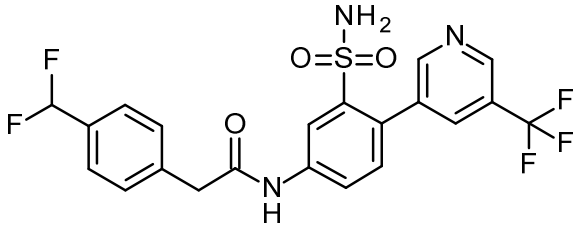
2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (23,5 mg, 0,0486 mmol, 24 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo 458

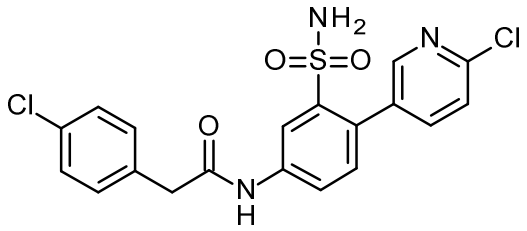
2-[4-(difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]bencenosulfonamida (0,20 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (17,1 mg, 0,0352 mmol, 18 % de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$

Ejemplo 459

2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

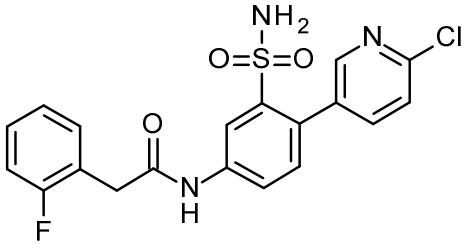


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-clorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (14,0 mg, 0,0321 mmol, 15 % de rendimiento, 81 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 460

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida**

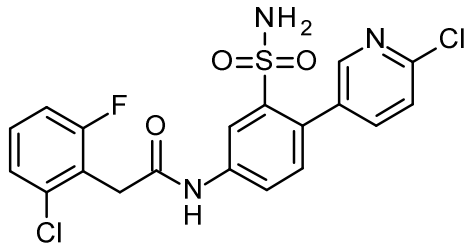


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (15,0 mg, 0,0357 mmol, 17% de rendimiento, 91% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Ejemplo 461

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

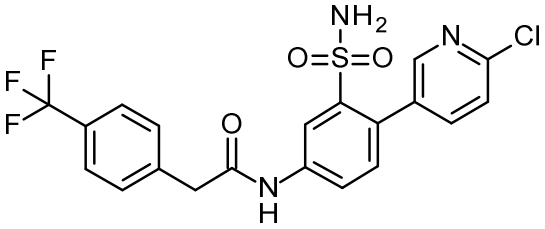


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-cloro-6-fluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (10,3 mg, 0,0223 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ejemplo 462

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida**

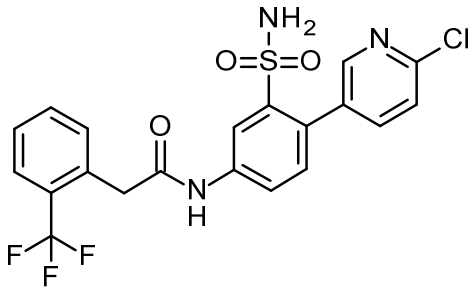


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0268 mmol, 13% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 463

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida**

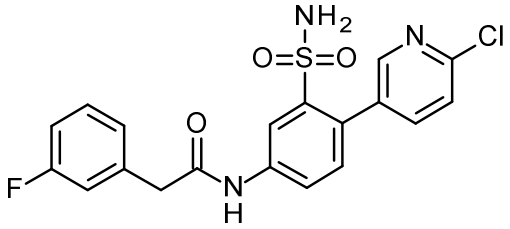


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido [2-(trifluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (20,0 mg, 0,0426 mmol, 20 % de rendimiento, 76 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 464

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida**

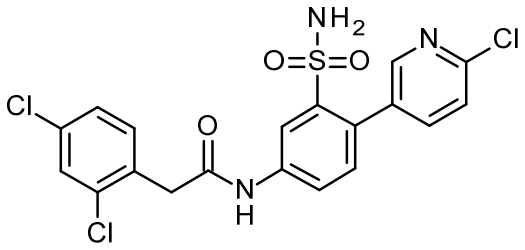


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (3-fluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,1 mg, 0,0312 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 420 $[M+H]^+$

Ejemplo 465

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

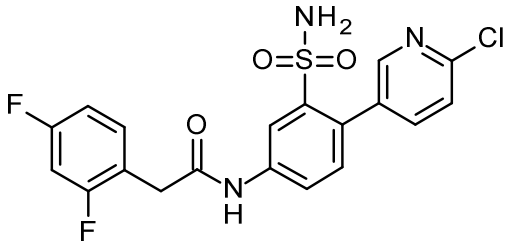


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,0 mg, 0,0276 mmol, 13 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo 466

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida**

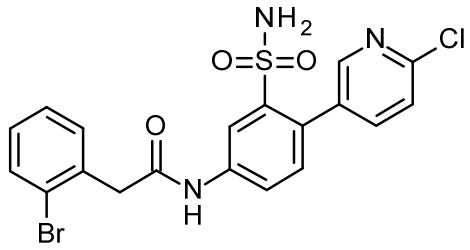


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2,4-difluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,0 mg, 0,0297 mmol, 14 % de rendimiento, 82 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

Ejemplo 467

2-(2-bromofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

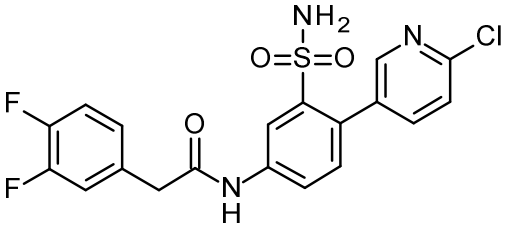


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-bromofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (18,8 mg, 0,0391 mmol, 19 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 480 $[M+H]^+$

Ejemplo 468

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida**

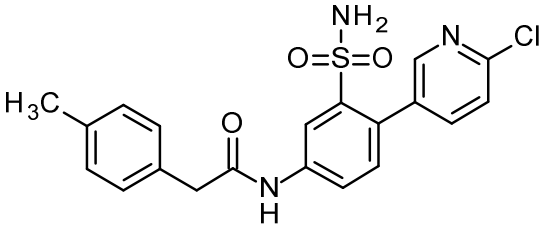


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (3,4-difluorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (13,9 mg, 0,0317 mmol, 15 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

Ejemplo 469

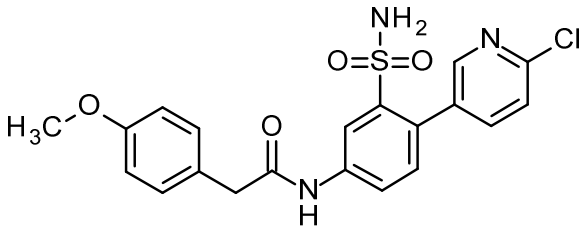
***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-metilfenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (9,4 mg, 0,0226 mmol, 11 % de rendimiento, 100 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

Ejemplo 470

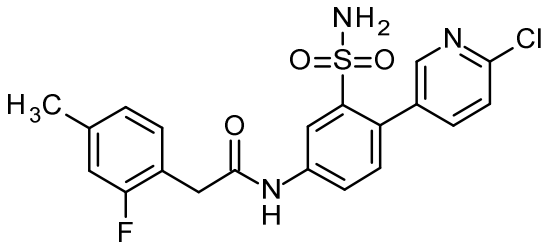
***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida**



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (4-metoxifenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (18,8 mg, 0,0435 mmol, 21 % de rendimiento, 92 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

Ejemplo 471

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluoro-4-metilfenil)acetamida**

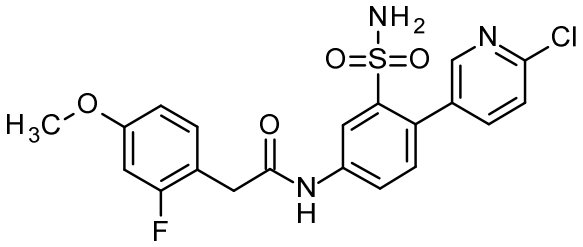


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (21,2 mg, 0,0489 mmol, 23 % de rendimiento, 85 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo 472

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acetamida**

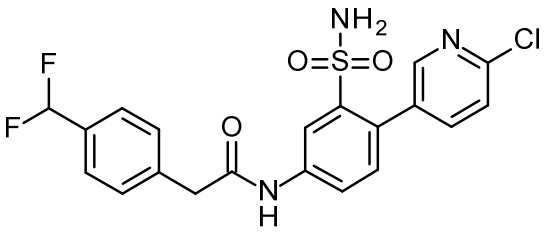


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (15,3 mg, 0,0340 mmol, 16 % de rendimiento, 100 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo 473

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida**

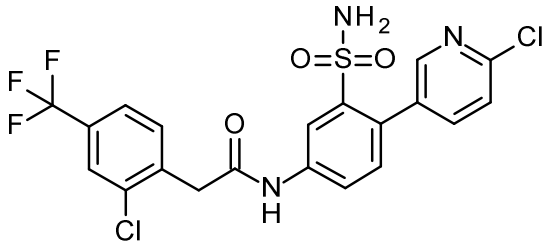


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (12,6 mg, 0,0279 mmol, 13% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo 474

***N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida**

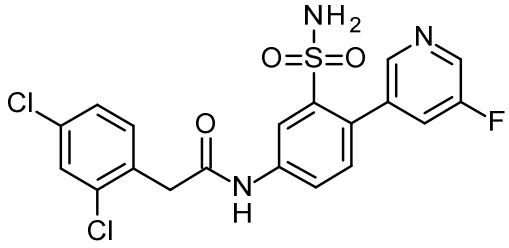


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-[(dimetilamino)metileno]bencenosulfonamida (0,21 mmol) y ácido [2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (13,7 mg, 0,0272 mmol, 13% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$

Ejemplo 475

2-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

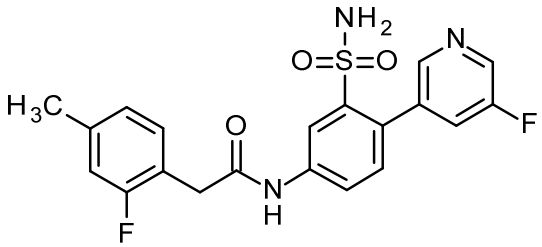


De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencenosulfonamida (0,25 mmol) y ácido (2,4-diclorofenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (16,0 mg, 0,0352 mmol, 14 % de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

Ejemplo 476

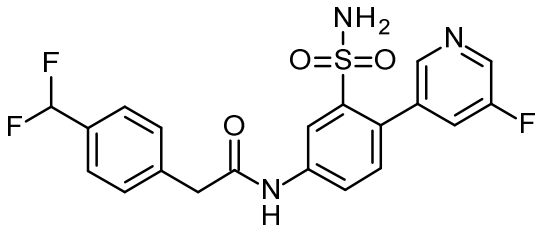
2-(2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencenosulfonamida (0,25 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)acético se convirtieron en el compuesto del título (42,2 mg, 0,101 mmol, 40 % de rendimiento, 73 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo 477

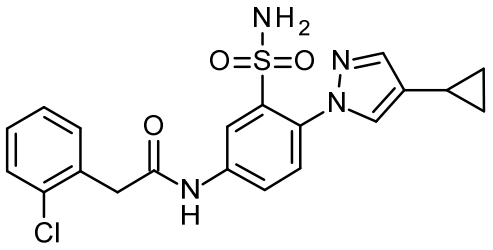
2-[4-(difluorometil)fenil]-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP6.2, 5-amino-*N*-[(dimetilamino)metileno]-2-(5-fluoropiridin-3-il)bencenosulfonamida (0,25 mmol) y ácido [4-(difluorometil)fenil]acético se convirtieron en el compuesto del título (27,5 mg, 0,0632 mmol, 25 % de rendimiento, 78 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo 478

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-ciclopropil-1*H*-pirazol (210 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (330 mg, 1,94 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (1 mg, 0,00232 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

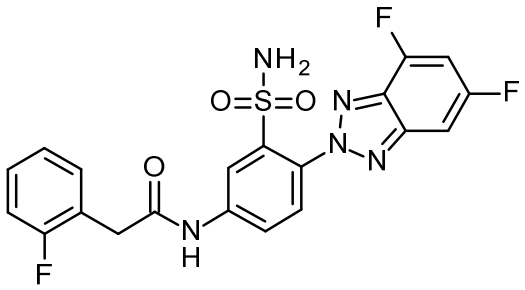
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,55 - 0,61 (m, 2H), 0,84 - 0,90 (m, 2H), 1,73 - 1,81 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,51 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 479 y Ejemplo 480

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-fluorofenil)acético (267 mg, 1,74 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 EVO 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 479

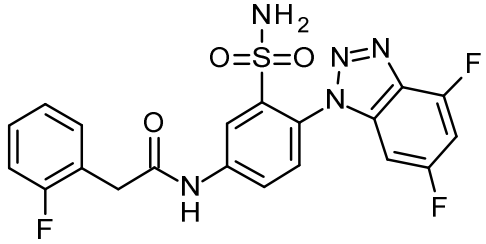
N-[4-(4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



11 mg, 0,0238 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza
LC-MS (Método J): Rt = 1,32 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M-H]^-$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,84 (s, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,43 (td, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 480

N-[4-(4,6-difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida



6,1 mg, 0,0132 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza
LC-MS (Método J): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M-H]^-$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

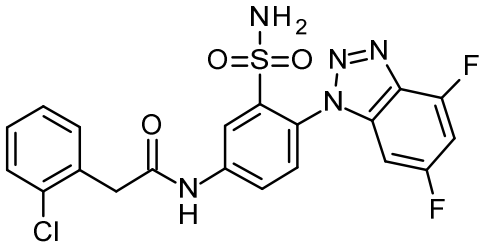
Ejemplo 481 y Ejemplo 482

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.1, GP3.3 y GP4.1, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol (300 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético

(296 mg, 1,74 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en los compuestos del título que se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Fenomenex Kinetex C18 EVO 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 481

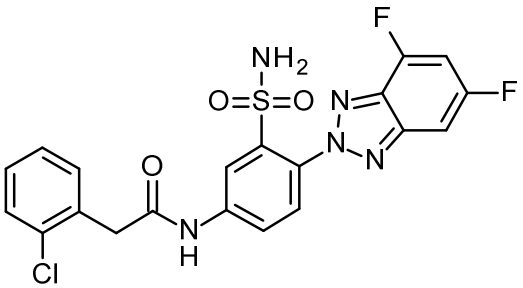
2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



10,6 mg, 0,0222 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza
LC-MS (Método J): Rt = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M-H]^-$
RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,41 - 7,54 (m, 5H), 7,66 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 482

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

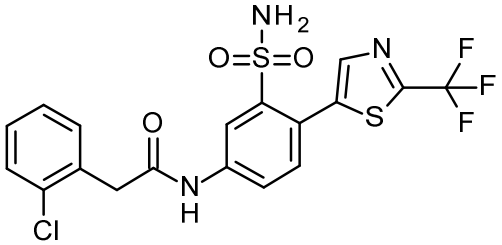


13,1 mg, 0,0274 mmol, 2 % de rendimiento durante 4 etapas, 95 % de pureza
LC-MS (Método J): Rt = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (600MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,95 (s, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,45 - 7,49 (m, 2H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,82 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

Ejemplo 483

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



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (275 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (11 mg, 0,0462 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 476 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,53 - 7,58 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

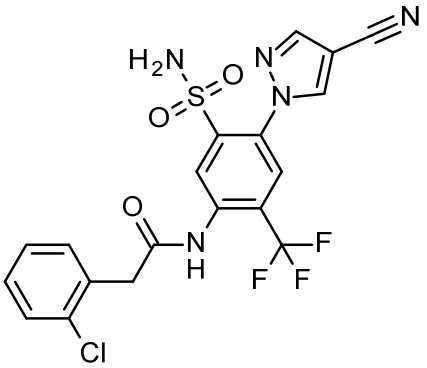
Ejemplo 484, Ejemplo 485, Ejemplo 486, Ejemplo 487 y Ejemplo 488

A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-fenil]acetamida (200 mg, 0,48 mmol), trifluorometansulfinato de sodio (600 mg, 3,85 mmol) y triflato de cobre (II) (35 mg; 0,10 mmol), bajo argón, se añadió acetonitrilo (2 ml). A la mezcla resultante, con agitación vigorosa, se añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70% en peso en agua, 0,53 ml, 3,85 mmol) durante 30 minutos mediante una bomba de jeringa. Después de agitar durante 15 horas adicionales, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado resultante se

concentró a vacío a aprox. 1 ml y se purificó mediante HPLC para proporcionar y separar los compuestos del título.

Ejemplo 484

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



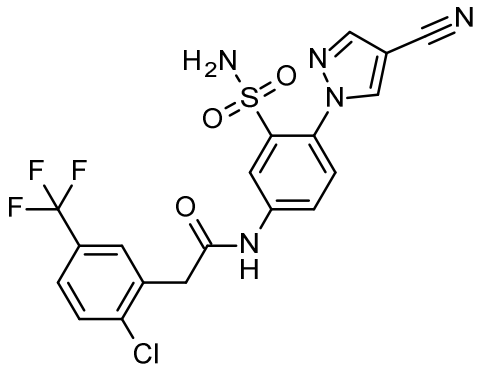
0,9 mg, 1% de rendimiento, 85% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,63 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 485

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



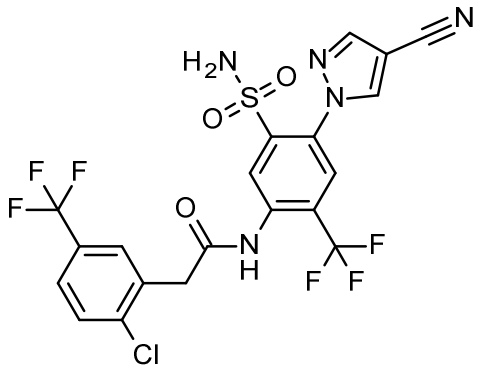
6,5 mg, 2% de rendimiento, 85% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,64 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,76 (s, 1H).

Ejemplo 486

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



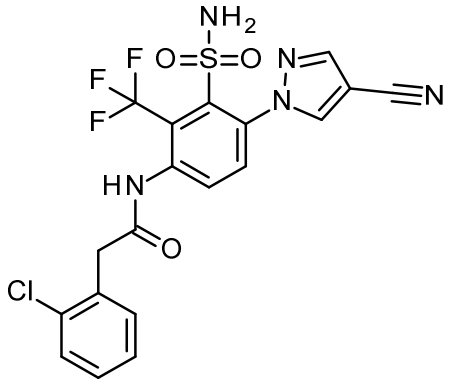
5,0 mg, 2% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,93 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

Ejemplo 487

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



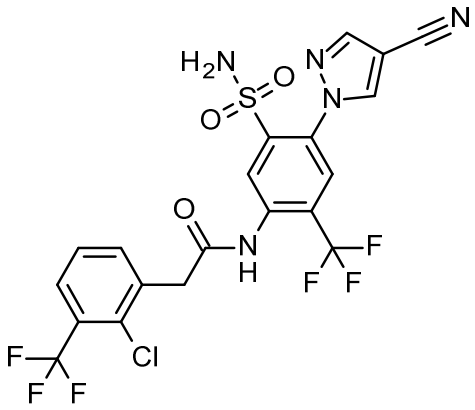
0,7 mg, 1% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,33 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo 488

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



5,3 mg, 2% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,89 min; MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,13 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 7,54 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,71(s, 1H).

Ejemplo 489, Ejemplo 490 y Ejemplo 491

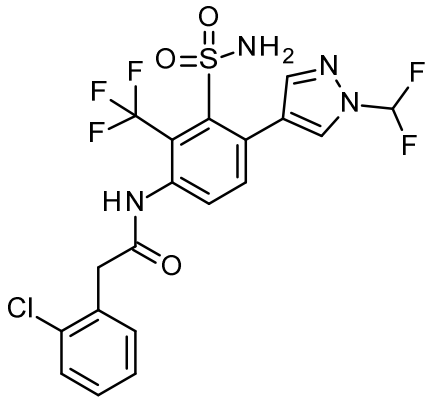
A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)acetamida (150 mg, 0,30 mmol), trifluorometanosulfinato de sodio (378 mg, 2,42 mmol) y triflato de cobre (II) (22 mg; 0,06 mmol), bajo argón, se añadió acetonitrilo (1,5 ml). A la mezcla resultante, bajo agitación vigorosa, se añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H_2O, 0,33 ml, 2,42 mmol) durante 30 minutos por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 15 horas adicionales, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado resultante se concentró a vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante HPLC para proporcionar los

siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-(trifluorometil)fenil}acetamida (5,4 mg, 3,0% de rendimiento, 95% de pureza), 2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)acetamida (6,1 mg, 3,2% de rendimiento, 90% de pureza), 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-(trifluorometil)fenil}acetamida (5,0 mg, 2,8% de rendimiento, 95% de pureza) y 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)acetamida (2,3 mg, 1,2 % de rendimiento, 90% de pureza).

Estos intermedios se volvieron a disolver por separado en metanol (0,5 ml) y se añadió amoniaco acuoso (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 489

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida



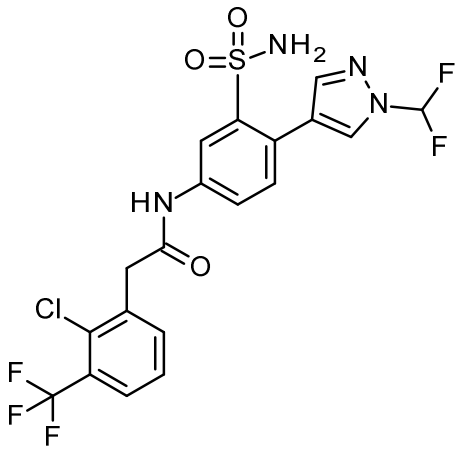
4,3 mg, 3% de rendimiento, 95% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,64 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 490

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



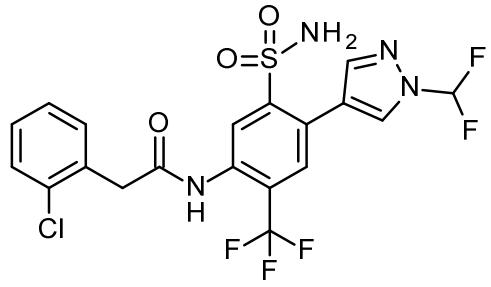
5,0 mg, 3% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,82 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 491

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida



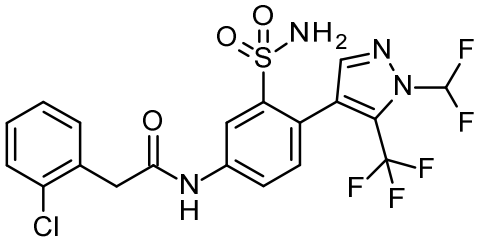
4,6 mg, 3% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,92 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,65 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

Ejemplo 492

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



2,4 mg, 1% de rendimiento, 80% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,87 min; MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,92 (s, 2H), 5,50 (bs, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 493 y Ejemplo 494

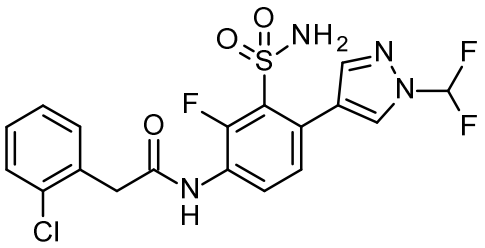
En un tubo de presión, a una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)acetamida (200 mg, 0,40 mmol) y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano (286 mg, 0,81 mmol) se añadió, bajo argón, acetonitrilo (2 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 80 ºC durante 15 horas, luego se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar los siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-fluorofenil)acetamida (18,5 mg, 8,5% de rendimiento, 95% de pureza) y 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-fluorofenil)acetamida (4,9 mg, 2,0% de rendimiento, 85% de pureza).

Estos intermedios se volvieron a disolver por separado en metanol (0,5 ml) y se añadió amoniaco acuoso (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con

diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 493

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-sulfamoilfenil}acetamida



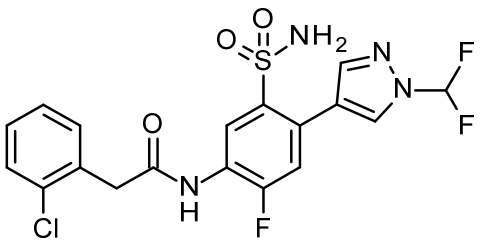
16,1 mg, 8% de rendimiento, 95% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,41 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,95 (bs, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 494

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluoro-5-sulfamoilfenil}acetamida



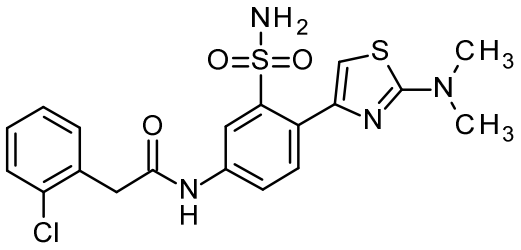
4,1 mg, 2% de rendimiento, 85% de pureza

LC-MS (Método M): Rt = 2,56 min; MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,95 (s, 2H), 5,62 (bs, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,90 (d, 1H).

Ejemplo 495

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



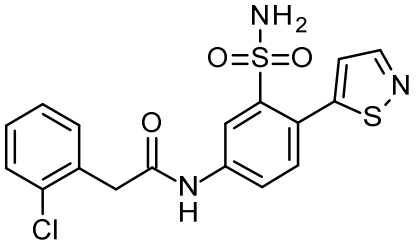
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-bromo-*N,N*-dimetil-1,3-tiazol-2-amina (123 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (30 mg, 0,0665 mmol, 10% de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 452 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,06 (s, 6H), 3,88 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 496

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-5-il)fenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-1,2-tiazol (195 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto

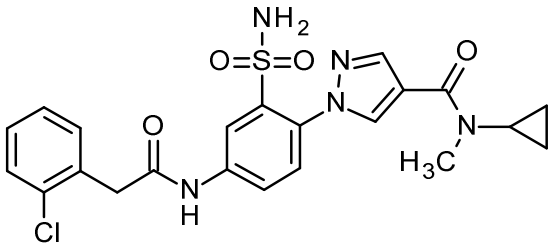
del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (6,5 mg, 0,0159 mmol, 2% de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método I): Rt = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 408 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,41 - 7,52 (m, 5H), 7,56 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 497

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-*N*-ciclopropil-*N*-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxamida



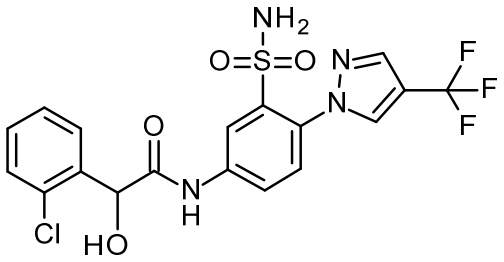
De acuerdo con el procedimiento general GP7.1, 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) y *N*-metilciclopropanamina (39,6 mg, 0,56 mmol) en THF (solamente 0,25 ml) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (2,4 mg, 0,00492 mmol, 2 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]$^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,58 - 0,64 (m, 2H), 0,80 - 0,87 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,03 - 3,11 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).

Ejemplo 498

2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}etanamida



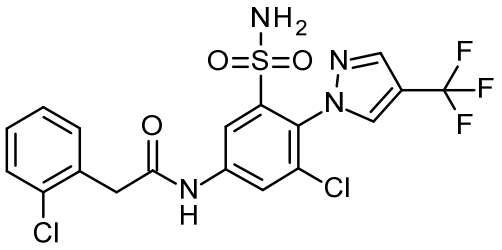
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (160 mg, 0,35 mmol) en etilenglicol (1,2 ml) en un recipiente de microondas sellable engarzado (5 ml) y se añadió hidrato de trifluoroacetato de cobre (II) (151 mg, 0,52 mmol), el recipiente se selló con un septo y el matraz se calentó a 150 ºC durante 12 horas. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de una segunda HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de solución de amoniaco (32%)) proporcionando el compuesto del título (1,5 mg, 0,003 mmol, 1 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 5,53 (d, 1 H) 6,77 (br s, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 5 H) 7,55 - 7,66 (m, 2 H) 8,07 (dd, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 10,72 (s, 1 H)

Ejemplo 499

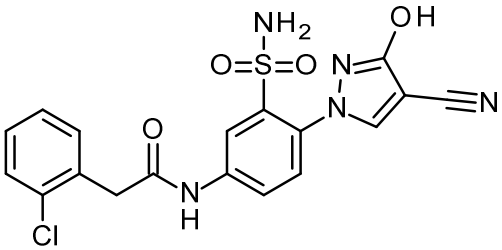
2-(2-clorofenil)-*N*-{3-cloro-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (135 mg, 0,26 mmol) en dicloroetano (1 ml) en un recipiente de microondas sellable engarzado (5 ml) y se añadió hidrato de trifluoroacetato de cobre (II) (91 mg, 0,32 mmol), el recipiente se selló con un septo y el matraz se calentó a 130 ºC durante 24 horas. Se añadió metanol (3 ml) y amoniaco acuoso (25%, 1 ml) y el matraz se calentó a 50 ºC durante 36 horas. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) proporcionando el compuesto del título (5 mg, 0,01 mmol, 4 % de rendimiento durante 2 etapas, 81 % de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,94 (s, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 500

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-3-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



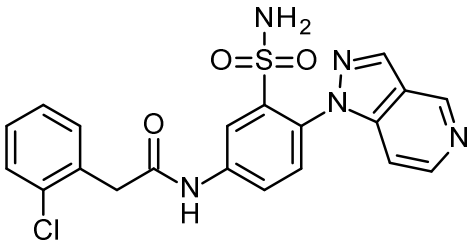
Se colocó 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida (200 mg, 0,425 mmol) en un recipiente de microondas sellable engarzado (5 ml) y, el recipiente se cerró por compresión y se enjuagó con argón durante 5 minutos. Una solución de dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (11,4 mg, 0.042 mmol) y bis(pinacolato)diboron (129,4 mg, 0,51 mmol) en THF (0,42 ml) que se había agitado bajo argón durante 1 hora a 80 ºC se añadió bajo una atmósfera de argón. El recipiente luego se calentó a 80 ºC durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (72 mg, 1,27 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) y se añadió por goteo peróxido de hidrógeno (30% de solución en agua, 0,13 ml, 1,27 mmol). La mezcla se mezcló durante 1 hora a temperatura ambiente, después se añadió amoniaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un volumen adicional de amoniaco acuoso (6 ml) y la mezcla se agitó durante otras 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se purificó primero mediante cromatografía instantánea (MeOH:DCM 2:98 a 20:80) seguido de HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) proporcionando el compuesto del título (5,5 mg, 0,01 mmol, 3 % de rendimiento durante 3 etapas, 95 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,84 min; MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 (br s, 2 H) 7,55 (d, 1 H) 7,95 (dd, 1 H) 8,34 (d, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H) 11,35 - 12,45 (br s, 1 H)

Ejemplo 501

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



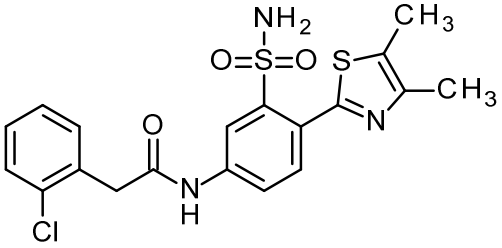
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-pirazolo[4,3-c]piridina (231 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (352 mg, 2,07 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (4,4 mg, 0,0100 mmol, 1 % de rendimiento durante 4 etapas, 99 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,93 (s, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 502

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4,5-dimetil-1,3-tiazol (114 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters

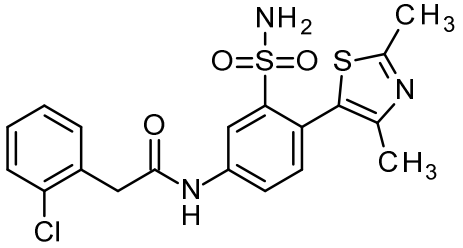
XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (2,5 mg, 0,00573 mmol, 1% de rendimiento, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,32 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,97 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,79 (s, 1H).

Ejemplo 503

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



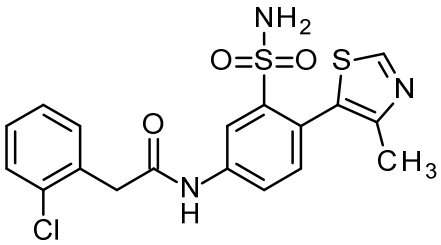
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-2,4-dimetil-1,3-tiazol (114 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Laomatic XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (2,4 mg, 0,00551 mmol, 1% de rendimiento, 99 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,03 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,83 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 504

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



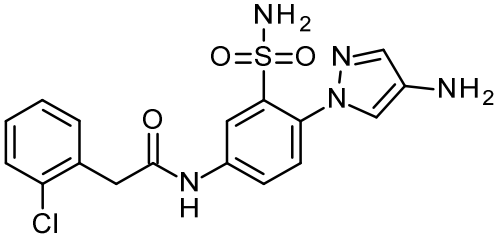
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 5-bromo-4-metil-1,3-tiazol (106 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Laomatic XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (3,7 mg, 0,00877 mmol, 1% de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,13 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,25 - 7,37 (m, 5H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

Ejemplo 505

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



Se disolvió *N*-{4-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida (403 mg, 435 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (5,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a

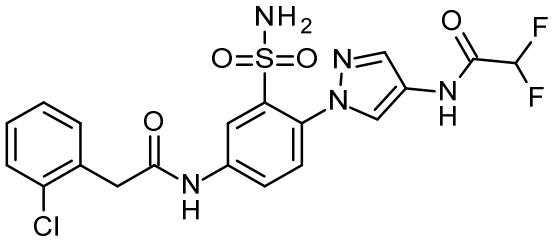
vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 16% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,74 min; MS (ESIpos): m/z = 406 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,88 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 506

***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida**



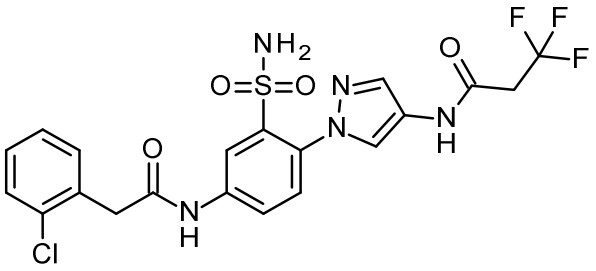
Se disolvió *N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida (231 mg, 182 µmol, 50% de pureza) en diclorometano (3,6 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,1 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (8,6 mg, 10% de rendimiento, 99% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 484 $(M+H)^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,90 (s, 2H), 6,44 (t, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,13 (s, 1H).

Ejemplo 507

***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida**



Se disolvió *N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida (285 mg, 214 µmol, 50% de pureza) en diclorometano (2,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,8 ml, 10,7 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 195 minutos. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (14,9 mg, 13% de rendimiento, 95% de pureza).

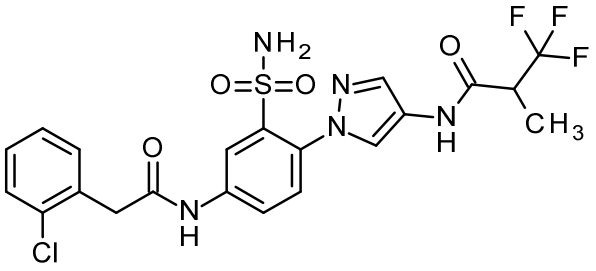
LC-MS (Método A): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,44 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,59 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 508 (racémico), Ejemplo 509 (Enantiómero A) y Ejemplo 510 (Enantiómero B)

Ejemplo 508

***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida**



Se disolvió (±)-*N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida

(298 mg, 350 µmol, 80% de pureza) en diclorometano (7 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,3 ml, 17,5 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 30% de rendimiento, 100% de pureza).
LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 530 $(M+H)^+$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,35 (d, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,63 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).

Se separaron en los enantiómeros 51 mg del compuesto racémico mediante HPLC de fase quiral (Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IA 5 µm 250x30mm; Eluyente A: CO_2, Eluyente B: metanol; Isocrático: 21% B; Flujo 100,0 ml/min; temperatura: 40 ºC; BPR: 150 bar; MWD a 254 nm) produciendo los siguientes dos isómeros:

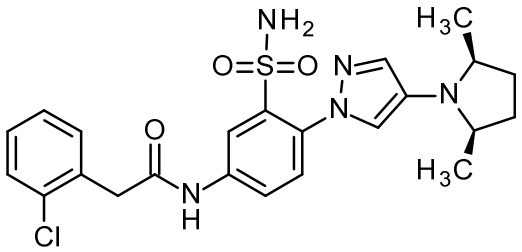
Ejemplo 509
***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero A)**
20 mg, 96% de pureza
LC (Método N): Rt = 2,56 min

Ejemplo 510
***N*-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero B)**
20 mg, 99% de pureza
LC (Método N): Rt = 3,62 min

Ejemplo 511 (racémico cis), Ejemplo 512 (Enantiómero A trans) y Ejemplo 513 (Enantiómero B trans)

Ejemplo 511

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(cis)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida (mezcla de estereoisómeros) (531 mg, 575 µmol, 80% de pureza) en diclorometano (7,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,2 ml, 28,8 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (23,5 mg, 8% de rendimiento, 97% de pureza) como el *meso*-isómero.

LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Como otra fracción, se aisló el isómero *trans* racémico 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (85,6 mg, 21%, 70% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,52 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

80 mg del compuesto racémico se separaron en los enantiómeros mediante HPLC de fase quiral (Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; Columna: YMC Cellulose SC 5µ 250x30mm; Eluyente A: hexano + 0,1% en volumen de dietilamina (99%), eluyente B: etanol; gradiente: 20-50% de B en 20 min; flujo 40,0 ml/min; UV @ 254 nm) proporcionando los dos isómeros siguientes:

Ejemplo 512

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero A)

22,3 mg, 100% de pureza

LC (Método O): Rt = 4,35 min

Ejemplo 513

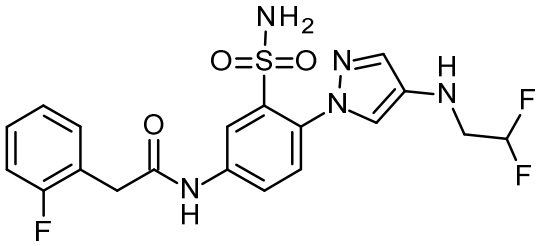
2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(*trans*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero B)

21 mg, 99% de pureza

LC (Método O): Rt = 5,32 min

Ejemplo 514

***N*-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida**



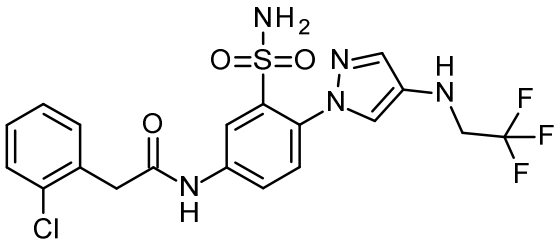
Se disolvió N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida (420 mg, 417 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (5,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,6 ml, 20,9 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 7% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,33 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,18 (t, 1H), 6,12 (tt, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 515

2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida



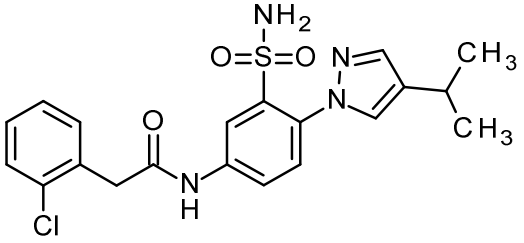
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida (528 mg, 455 µmol, 55% de pureza) en diclorometano (5,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 22,8 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 13% de rendimiento, 99% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,74 (dq, 2H), 3,89 (s, 2H), 5,51 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 516

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}acetamida (410 mg, 457 µmol, 65% de pureza) en diclorometano (5,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 22,9 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se

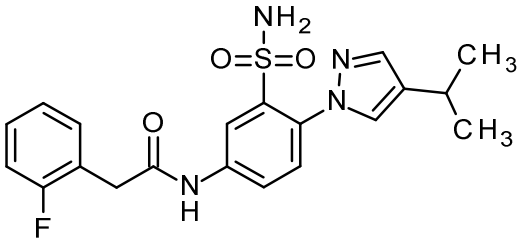
purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 22% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 517

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



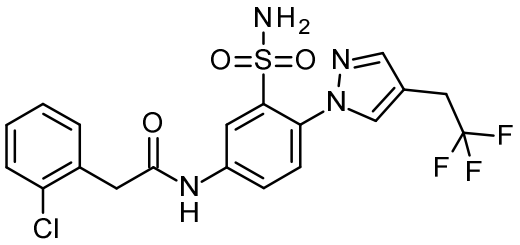
Se disolvió N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (407 mg, 467 µmol, 65% de pureza) en diclorometano (6,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,8 ml, 23,3 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 34% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,22 (d, 6H), 2,86 (sept, 1H), 3,79 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 518

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



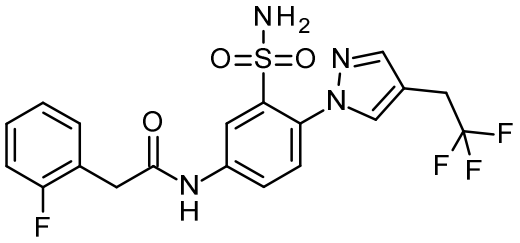
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida (219 mg, 300 µmol, 85% de pureza) en diclorometano (6,0 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,2 ml, 15,0 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 39% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 519

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



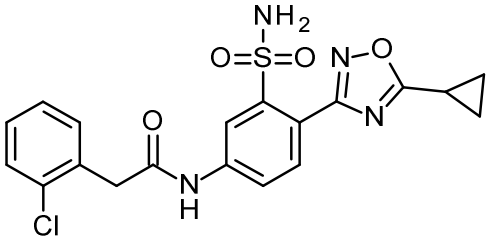
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (136 mg, 190 µmol, 85% de pureza) en diclorometano (3,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (0,7 ml, 9,50 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 24% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,60 (q, 2H), 3,80 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 520

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



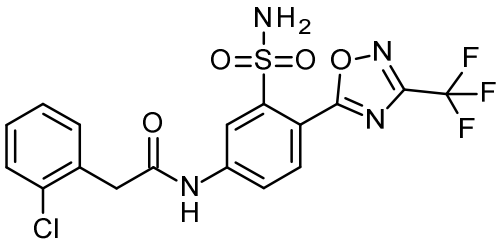
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (135 mg, 220 µmol, 95% de pureza) en diclorometano (4,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (847 µl, 11,0 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 14% de rendimiento, 100% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,18 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,85 (s, 1H).

Ejemplo 521

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



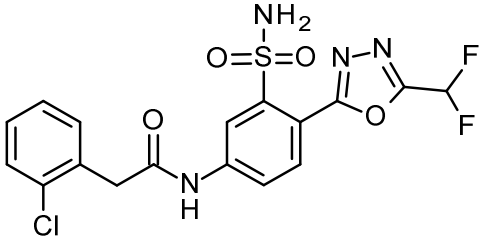
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida (355 mg, 380 µmol, 65% de pureza) en diclorometano (4,9 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,46 ml, 19,0 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 7% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,01 (s, 1H).

Ejemplo 522

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



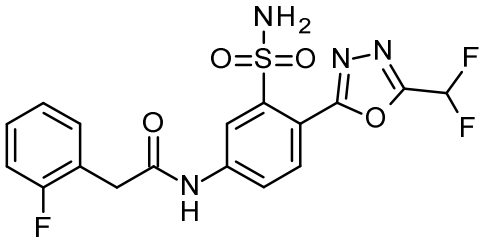
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida (498 mg, 495 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (6,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,91 ml, 24,8 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 6% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,93 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 10,95 (s, 1H).

Ejemplo 523

***N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida**



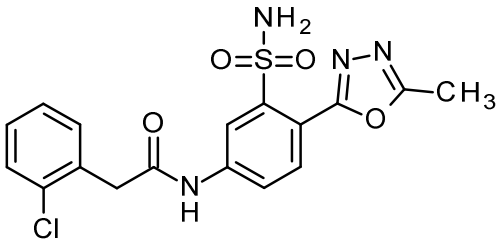
Se disolvió *N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (466 mg, 297 µmol, 37% de pureza) en diclorometano (3,8 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,14 ml, 14,9 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 21% de rendimiento, 90% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,83 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,46 (d, 1H), 10,93 (s, 1H).

Ejemplo 524

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



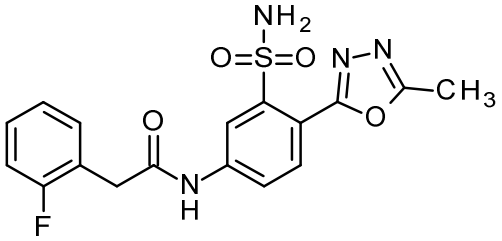
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida (260 mg, 313 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (6,4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,21 ml, 15,7 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 39% de rendimiento, 96% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 407 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,91 (s, 1H).

Ejemplo 525

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



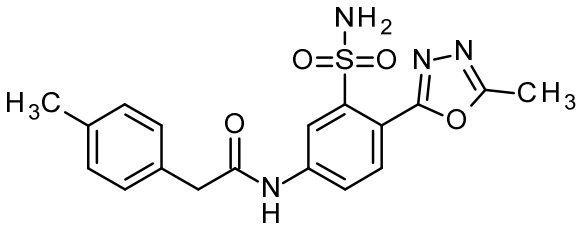
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida (427 mg, 476 µmol, 60% de pureza) en diclorometano (6,1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,83 ml, 23,8 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 51% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,59 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 526

***N*-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida**



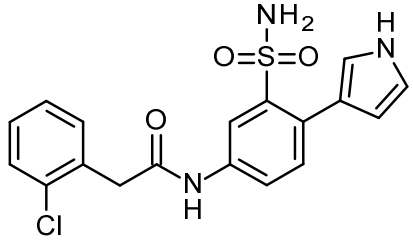
Se disolvió *N*-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida (351 mg, 476 µmol, 72% de pureza) en diclorometano (6,1 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,83 ml, 23,8 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 11% de rendimiento, 95% de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,85 min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2,28 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 527

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



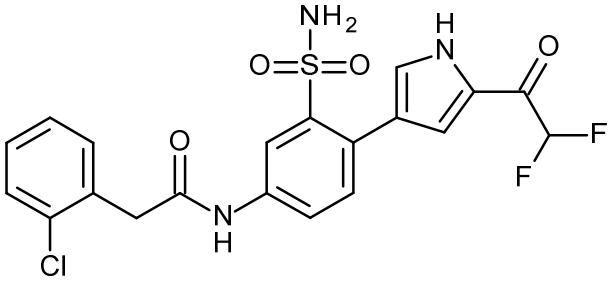
Se disolvió 3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metilen]sulfamoil}-fenil)-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 92 µmol) en metanol (2 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 30% (2 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar 22 mg (94% de pureza, 58% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 390 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,83 (ddd, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

Ejemplo 528

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluoroacetil)-1*H*-pirrol-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1*H*-pirrol-3-il)fenil]acetamida (67 mg, 136 µmol, 90% de pureza) en diclorometano (6 ml) y se trató con cloruro de difluoroacetilo (93 mg, 813 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (242 µl, 1,35 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro Whatman y se concentraron a presión reducida proporcionando 2-(2-clorofenil)-*N*-(4-[1-(difluoroacetil)-1*H*-pirrol-3-il]-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)acetamida en crudo (57 mg) que se usó sin purificación adicional.

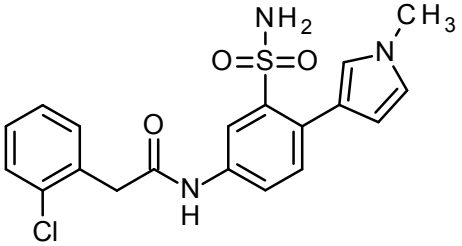
El producto de acilación crudo (57 mg) se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml) y se trató con una solución acuosa de amoniaco al 25% (2 ml) a 50 ºC durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar 7 mg (95% de pureza, 13% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (Método B): Rt = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 468 $(M+H)^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,88 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,60 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

Ejemplo 529

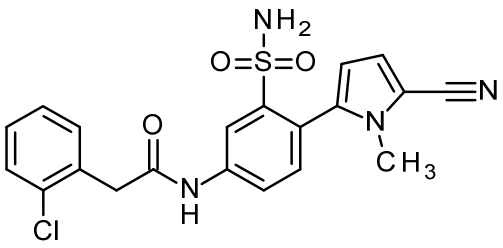
2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida (105 mg, 229 µmol) en metanol (0,8 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 30% (4,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar 30 mg (95% de pureza, 31% de rendimiento).
LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Ejemplo 530

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida (93 mg, 192 µmol) en metanol (0,8 ml) y THF (0,9 ml) y se trató con solución acuosa de amoniaco al 30% (2 ml) a 50 ºC durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC para proporcionar 43 mg (99% de pureza, 51% de rendimiento).

LC-MS (Método A): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 6,21 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,74 (s, 1H).

Ejemplo 531, Ejemplo 532, Ejemplo 533 y Ejemplo 534

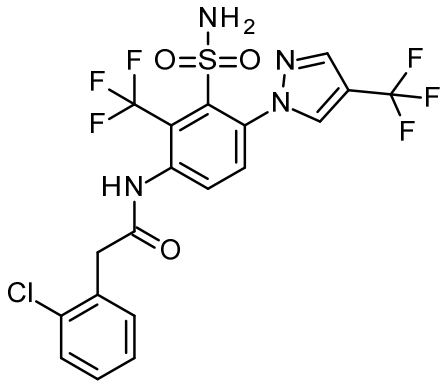
A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida (200 mg, 0,39 mmol), trifluorometanosulfinato de sodio (486 mg, 3,11 mmol) y triflato de cobre (II) (28 mg; 0,08 mmol), bajo argón, se añadió acetonitrilo (4 ml). A la mezcla resultante, bajo agitación vigorosa, se añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H_2O, 0,42 ml, 3,11 mmol) durante 30 minutos por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 15 horas adicionales, se añadieron cantidades adicionales de trifluorometanosulfinato de sodio (486 mg, 3,11 mmol) e hidroperóxido de terc-butilo (70% en peso en H_2O, 0,42 ml, 3,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a vacío hasta aproximadamente 1 ml y se purificó mediante HPLC para proporcionar los siguientes intermedios: 2-(2-clorofenil)-*N*-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (3,1 mg, 1,1% de rendimiento, 80% de pureza), 2-(2-clorofenil)-*N*-(5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (5,5 mg, 1,8% de rendimiento, 75% de pureza), 2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (5,0 mg, 1,5% de rendimiento, 75% de pureza), 2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-(5-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-2-

(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil)acetamida (3,9 mg, 1,3% de rendimiento, 85% de pureza).

Los intermedios correspondientes se volvieron a disolver en metanol (0,5 ml) y se añadió amoniaco acuoso (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron a vacío y los residuos seleccionados se purificaron adicionalmente mediante HPLC para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 531

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



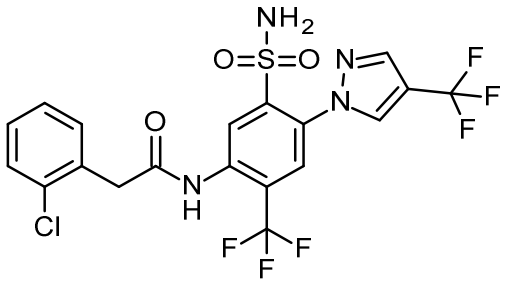
2,8 mg, 1,1% de rendimiento, 80% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 2,93 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,94 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 532

2-(2-clorofenil)-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



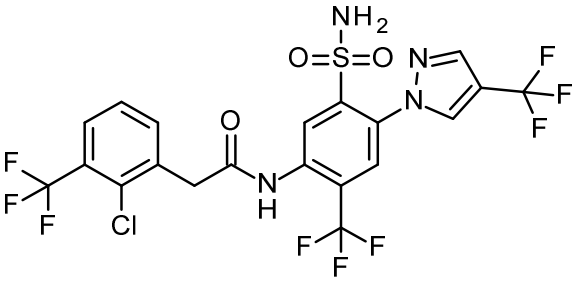
0,6 mg, 0,2% de rendimiento, 75% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,22 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 3,99 (s, 2H), 6,39 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Ejemplo 533

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



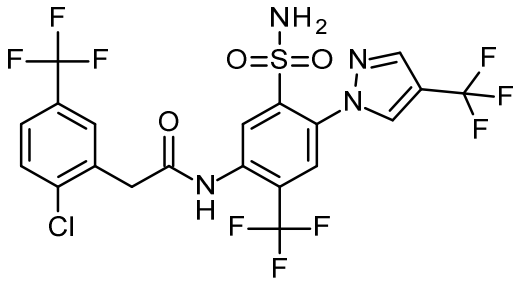
1,5 mg, 0,6% de rendimiento, 95% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,42 min; MS (ESIpos): m/z = 595 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,10 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H).

Ejemplo 534

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida



1,4 mg, 0,6% de rendimiento, 99% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,45 min; MS (ESIpos): m/z = 595 $[M+H]^+$

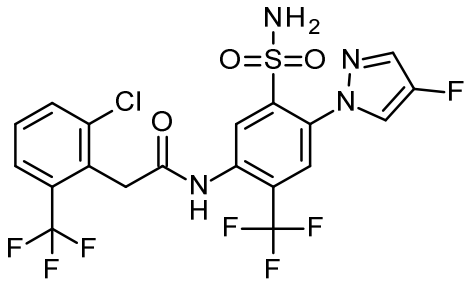
RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,07 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 535, Ejemplo 536, Ejemplo 537 y Ejemplo 538

A una mezcla de 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (200 mg, 0,49 mmol), trifluorometansulfinato de sodio (611 mg, 3,91 mmol) y triflato de cobre (II) (35 mg; 0,10 mmol), bajo argón, se añadió acetonitrilo (6 ml). A la mezcla resultante, bajo agitación vigorosa, se añadió por goteo hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en peso en H_2O, 0,54 ml, 3,91 mmol) durante 30 minutos por medio de una bomba de jeringa. Después de agitar durante 15 horas adicionales, se añadieron cantidades adicionales de trifluorometanosulfinato de sodio (611 mg, 3,91 mmol) e hidroperóxido de terc-butilo (70% en peso en H_2O, 0,54 ml, 3,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas y luego se filtró. El filtrado resultante se concentró a vacío a aprox. 1 ml y se purificó mediante HPLC para proporcionar los compuestos del título por separado.

Ejemplo 535

2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



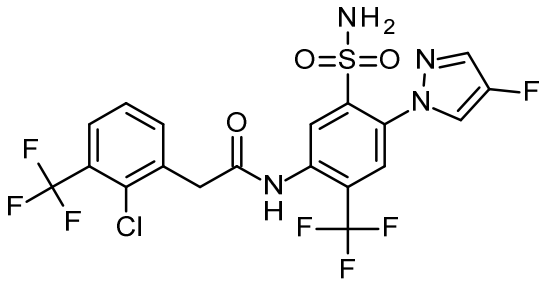
3,0 mg, 0,8% de rendimiento, 70% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,10 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,22 (s, 2H), 6,45 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Ejemplo 536

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



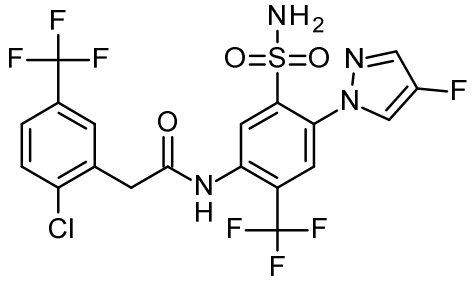
5,4 mg, 1,8% de rendimiento, 90% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,14 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,08 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Ejemplo 537

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



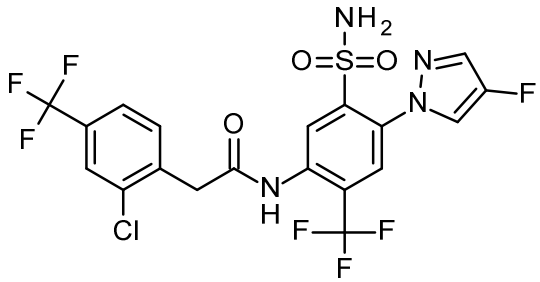
6,5 mg, 1,7% de rendimiento, 70% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,19 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 538

2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



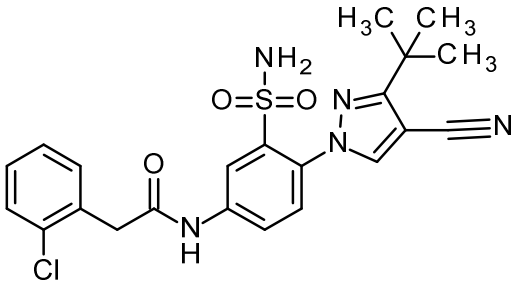
3,2 mg, 0,9% de rendimiento, 75% de pureza

LC-MS (Método K): Rt = 3,23 min; MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (600MHz, CD_3CN) δ [ppm] 4,06 (s, 2H), 6,46 (s, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Ejemplo 539

***N*-[4-(3-terc-butil-4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida**



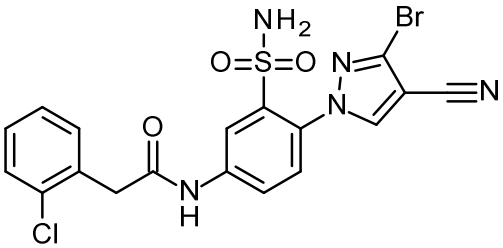
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol), 3-*terc*-butil-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (579 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (661 mg, 3,88 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (303 mg, 0,642 mmol, 25 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,39 (s, 9H), 3,91 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,39 - 7,48 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Ejemplo 540

N-[4-(3-bromo-4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (1,00 g, 2,59 mmol), 3-bromo-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo (667 mg, 3,88 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (480 mg, 2,81 mmol) se convirtieron sin purificación de

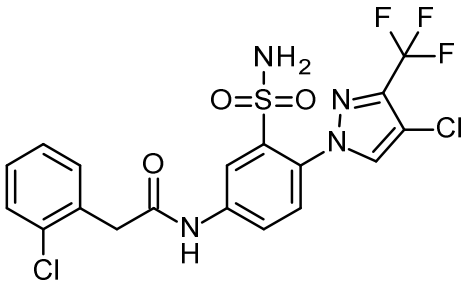
intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Chromatorex C-18 10µm 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (92 mg, 0,186 mmol, 7 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 494/496 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,55 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).

Ejemplo 541

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



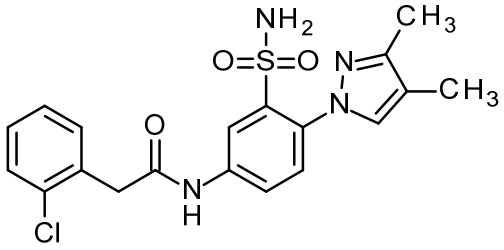
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-3-(trifluoromeil)-1*H*-pirazol (331 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (293 mg, 1,72 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (90 mg, 0,182 mmol, 14 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,92 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,86 (s, 1H).

Ejemplo 542

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



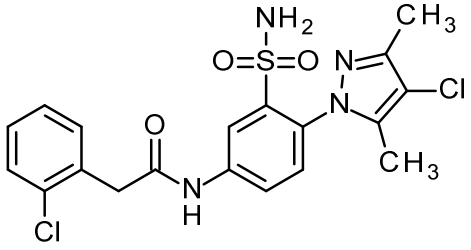
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 3,4-dimetil-1H-pirazol (186 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (216 mg, 1,27 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (27 mg, 0,0645 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,01 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,49 (m, 3H), 7,56 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,72 (s, 1H).

Ejemplo 543

N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol (253 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (291 mg, 1,71 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el

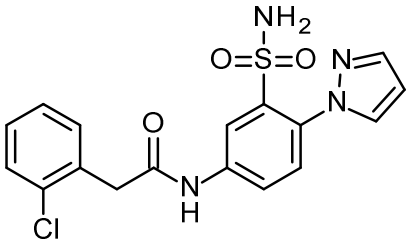
compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridgeC18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (52 mg, 0,115 mmol, 9 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,02 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 7,96 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 10,82 (s, 1H).

Ejemplo 544

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



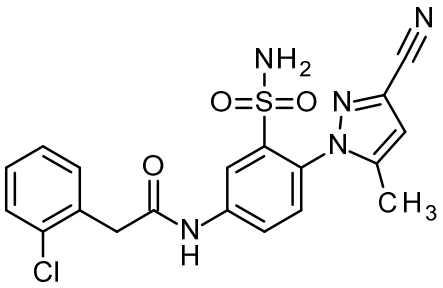
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.4, GP3.2 y GP4.3, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 1*H*-pirazol (132 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (339 mg, 1,99 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de dos HPLC preparativas adicionales (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (25 mg, 0,640 mmol, 5 % de rendimiento durante 4 etapas, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,90 (s, 2H), 6,51 (dd, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,53 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 10,77 (s, 1H).

Ejemplo 545

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciano-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



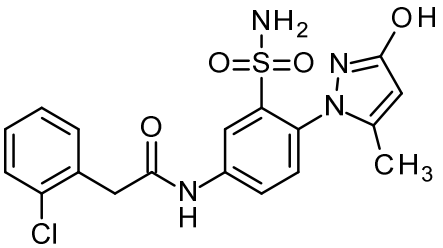
De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazolo-3-carbonitrilo (208 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (292 mg, 1,71 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters YMC C18 5µ 100x50mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (110 mg, 0,256 mmol, 20 % de rendimiento durante 4 etapas, 90 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,94 min; MS (ESIneg): m/z = 428 $[M-H]^-$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,09 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,39 (br s, 2H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,89 (s, 1H).

Ejemplo 546

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-hidroxi-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-ol (190 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (229 mg, 1,34 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en el compuesto del título y se purificaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,2% de amoniaco acuoso (32%)) (16,1 mg, 0,0383 mmol, 3 % de rendimiento durante 4 etapas, 98 % de pureza).

LC-MS (Método B): Rt = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

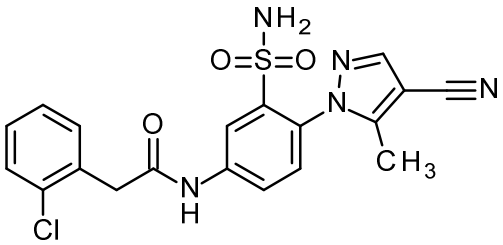
RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,01 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 5,55 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 4H), 7,43 - 7,48 (m, 3H), 7,95 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ejemplo 547 y Ejemplo 548

De acuerdo con los procedimientos generales GP1.2, GP2.2, GP3.2 y GP4.2, 2-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida (500 mg, 1,29 mmol), 5-metil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (208 mg, 1,94 mmol) y ácido (2-clorofenil)acético (291 mg, 1,71 mmol) se convirtieron sin purificación de intermedios en los compuestos del título y se purificaron y se separaron al final mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) seguido de otra HPLC preparativa (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5µm 250x30mm; Eluyente A: CO2, Eluyente B: etanol + 0,2% en volumen de amoniaco acuoso (32%)).

Ejemplo 547

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



45 mg, 0,105 mmol, 8 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza

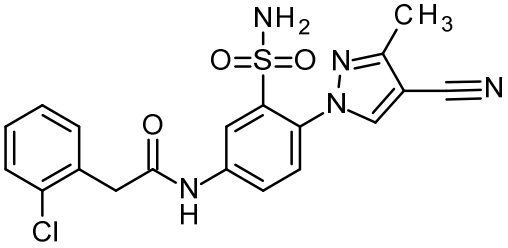
LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

LC-MS (Método L): Rt = 1,69 min

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,20 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 4H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).

Ejemplo 548

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



95 mg, 0,221 mmol, 16 % de rendimiento durante 4 etapas, 98% de pureza

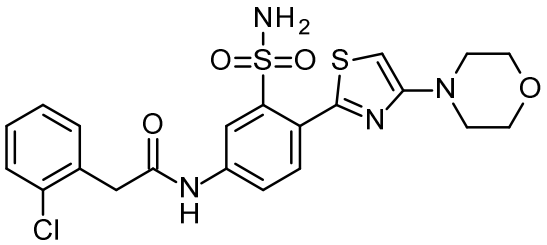
LC-MS (Método A): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

LC-MS (Método L): Rt = 2,81 min

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2,37 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,37 - 7,50 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

Ejemplo 549

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



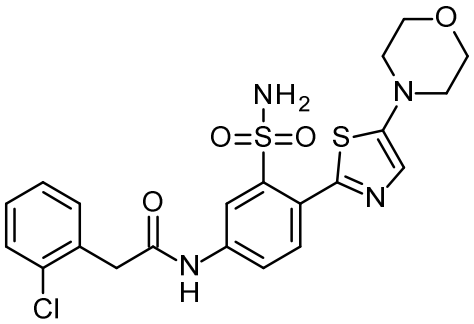
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-(2-bromo-1,3-tiazol-4-il)morfolina (148 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (16 mg, 0,0325 mmol, 5 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,34 - 3,40 (m, 4H), 3,71 - 3,77 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 10,66 (s, 1H).

Ejemplo 550

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida



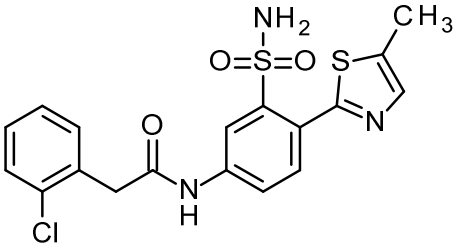
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 4-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)morfolina (148 mg, 0,59 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron dos veces mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (23 mg, 0,0467 mmol, 8 % de rendimiento, 97 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,37 - 3,42 (m, 4H), 3,69 - 3,76 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 7,27 - 7,35 (m, 5H), 7,38 - 7,47 (m, 3H), 7,81 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 551

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



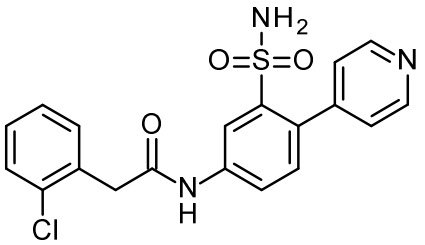
De acuerdo con el procedimiento general GP8.2, *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metileno]-sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (300 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-5-metil-1,3-tiazol (211 mg, 1,19 mmol) se convirtieron en el compuesto del título y se purificaron mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico), y luego otra vez mediante HPLC preparativa (Waters Phenomenex Kinetex EVO C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) (2,1 mg, 0,00498 mmol, 1 % de rendimiento, 98 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 422 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: señal de metilo superpuesta por señal de disolvente, 3,90 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,42 - 7,48 (m, 2H), 7,65 - 7,74 (m, 4H), 7,98 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 10,80 (s, 1H).

Ejemplo 552

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(piridin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



Se disolvió *N*-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida (500 mg, 1,09 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (268 mg, 2,18 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (CAS 13965-03-2) (38,4 mg, 54,5 µmol) y trifenilfosfina (14,3 mg, 54,5 µmol) en *n*-propanol (10 ml). Después de purgar con argón durante 5 minutos, se añadió carbonato de potasio acuoso (2,7 ml, 1,0 M, 2,7 mmol) y la solución se purgó nuevamente con argón durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC. Se añadió la misma cantidad de reactivos y la reacción se calentó durante 1 hora a 100 ºC. Posteriormente, el crudo se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

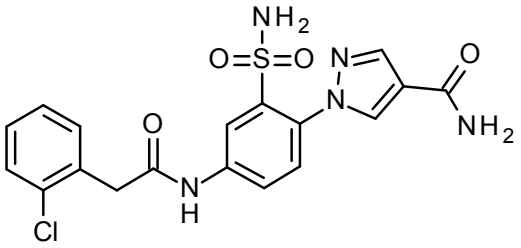
Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(piridin-4-il)fenil]acetamida en crudo de la etapa previa (530 mg, 1,16 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió amoniaco acuoso (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC (Chromatorex C-18 10µm, 125x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de amoniaco acuoso (32%)). Las trazas de óxido de trifenilfosfina se eliminaron después de una segunda ejecución de HPLC para producir el compuesto del título (79,3 mg, 90% de pureza, 15% de rendimiento durante 2 etapas)

LC-MS (Método A): Rt = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 402 [M+H]+

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,91 (s, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,44 - 7,49 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 553

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxamida



Se colocó 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida (200 mg, 0,425 mmol) en un recipiente de microondas sellable engarzado (5 ml) y, el recipiente se cerró por compresión y se enjuagó con argón durante 5 minutos. Una solución de dímero (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) (14 mg, 0,021 mmol), 4,4'-di-terc-butil-2,2'-dipiridilo (11,4 mg, 0,042 mmol) y bis(pinacolato)diboron (129,4 mg, 0,51 mmol) en THF (0,42 ml) que se había agitado bajo argón durante 1 hora a 80 ºC se añadió bajo una atmósfera de argón. El recipiente luego se calentó a 80 ºC durante 24 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió hidróxido de potasio (72 mg, 1,27 mmol), agua (2 ml) y dimetilformamida (2 ml) y se añadió por goteo peróxido de hidrógeno (solución en agua 30%, 0,13 ml, 1,27 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se añadió amoniaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió un volumen adicional de amoniaco acuoso (6 ml) y la mezcla se agitó durante 48 horas más a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (30 ml) y agua (20 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml) y acetato de etilo (30 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se purificó primero mediante cromatografía instantánea (MeOH:DCM 2:98 a 20:80) seguido de HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) proporcionando un sólido blanco (9,7 mg, 0,01 mmol, 5 % de rendimiento durante 3 etapas, 92 % de pureza).

LC-MS (Método A): Rt = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

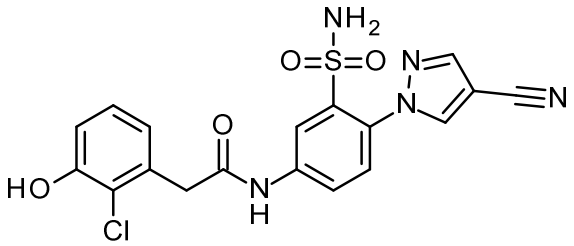
RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,91 (s, 2 H) 7,19 (br s, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,57 (d, 1 H) 7,70 (br s, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ejemplo 554, Ejemplo 555, Ejemplo 556 y Ejemplo 557

Se disolvió 2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida (500 mg, 1,2 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y se añadió ferroceno (224 mg, 1,2 mmol) junto con ácido trifluoroacético (308 µl, 2,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió peróxido de hidrógeno (30% acuoso, 491 µl, 4,81 mmol) durante 15 minutos usando una bomba de jeringa. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se añadió tiosulfato de sodio acuoso (solución saturada, 2 ml) y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos. Luego se añadió salmuera (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml), las capas orgánicas se combinaron, se realizó una prueba de peróxido en la capa orgánica (resultado negativo), la fase orgánica se pasó a través de un filtro repelente de agua y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía instantánea (MeOH/DCM 2/98 a 20/80 a 100/0), seguida de HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ 100x30mm, acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido fórmico) proporcionando los cuatro compuestos del título separados como sólidos blancos.

Ejemplo 554

2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



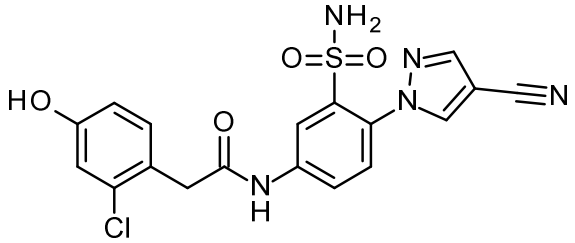
19,2 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

LC-MS (Método A): Rt = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,85 (s, 2 H) 6,85 (dd, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (br s, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,97 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 10,13 (br s, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

Ejemplo 555

2-(2-cloro-4-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



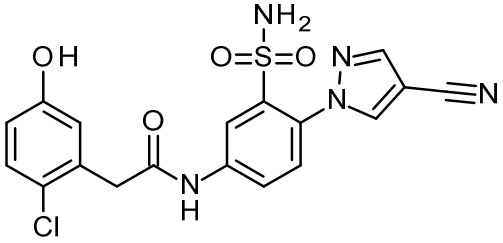
20 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

LC-MS (Método A): Rt = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,76 (s, 2 H) 6,72 (dd, 1 H) 6,83 (d, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,44 (br s, 2 H) 7,57 (d, 1 H) 7,96 (dd, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,39 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,84 (br s, 1 H) 10,75 (s, 1 H).

Ejemplo 556

2-(2-cloro-5-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



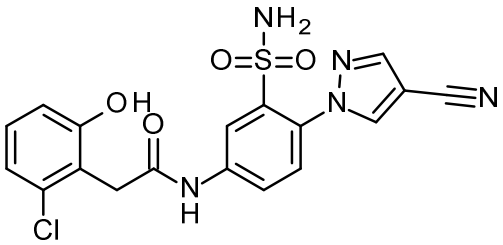
17,4 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

LC-MS (Método A): Rt = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN de ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,79 (s, 2 H) 6,70 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1H) 7,21 (d, 1 H) 7,45 (br s, 2 H) 7,58 (d, 1 H) 7,98 (dd, 1 H) 8,29 - 8,32 (m, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

Ejemplo 557

2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida



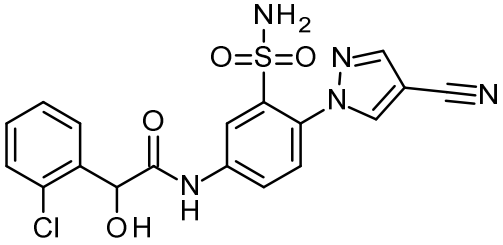
19,4 mg, 0,04 mmol, 4 % de rendimiento, 95 % de pureza.

LC-MS (Método A): Rt = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 3,86 (s, 2 H) 6,81 (d, 1 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,56 (d, 1 H) 7,94 (dd, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 10,02 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

Ejemplo 558

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxiacetamida



Un matraz Erlenmeyer de 100 ml que contenía medio de crecimiento estéril (20 ml) se inoculó con un criocultivo en DMSO (0,2 ml) de Streptomyces antibioticus (NRRL 3238). Un medio de cultivo que consistía en monohidrato de D-(+)-glucosa (10 g/l), extracto de levadura (1 g/l), extracto de carne (1 g/l), triptosa (2 g/l), se ajustó a pH 7,2 con solución de hidróxido de sodio (16% en agua) y se esterilizó a 121 ºC durante 20 minutos. Después de la inoculación, el matraz de cultivo se agitó en un agitador de rotación (165 rpm) a 27 ºC durante 72 horas. Se inoculó un matraz Erlenmeyer de 2 l que contenía el mismo medio de cultivo estéril (1000 ml, preparado en las mismas condiciones) con el precultivo (5 ml). Luego, el matraz se agitó en un agitador de rotación (165 rpm) a 27 ºC durante 72 horas.

Se llenó un fermentador de 10 l con el mismo medio de cultivo (8,3 l) y se ajustó a pH 7,2. Se añadió aceite de silicona (0,5 ml) y Synperonic (0,5 ml), y se esterilizó a 121 ºC durante 40 minutos. El cultivo del matraz Erlenmeyer de 2 l se añadió al fermentador en condiciones estériles. El fermentador se hizo funcionar a presión manométrica (0,7 bar), se aireó (3 l min-1) y se agitó (300 rpm) a 27 ºC. Después de 8 horas, se añadió el Ejemplo 39 (250 mg, 0,601 mmol), disuelto en DMF (20 ml) y la fermentación continuó durante 123,5 horas.

El caldo de cultivo se extrajo con metil isobutil cetona (20 l) durante 19,5 horas y nuevamente con metil isobutil cetona (10 l) durante 14,3 horas. Las dos fases orgánicas se combinaron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de metanol/agua. Esta solución se extrajo tres veces con *n*-hexano (50 ml). La capa de metanol/agua se concentró a sequedad. El producto crudo se absorbió en isolute y se sometió a cromatografía primero mediante Biotage Isolera, luego mediante HPLC preparativa (Waters XBridge C18 5µ, 100x30mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min. 10% de B (40> 70 ml/min), 0,51–5,50 min. 21–41% de B (70 ml/min), temperatura ambiente, que proporciona el compuesto del título.

25,3 mg, 0,0586 mmol, 10 % de rendimiento, 99 % de pureza.

Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = -15° +/-0,2° (c=1, DMSO)

MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 5,53 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Los ensayos siguientes pueden usarse para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de conformidad con la presente invención.

Los ejemplos se evaluaron una o más veces en ensayos biológicos seleccionados. Cuando se evaluaron más de una vez, los datos se informan como valores promedio (avg), o bien como valores de la media, en donde

- el valor promedio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de valores obtenidos, y
- el valor de la media representa el número del medio del grupo de valores obtenidos cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la media es el valor central. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la media es la media aritmética de los dos valores centrales.

Cuando no es posible realizar un cálculo significativo de los valores promedio o valores de la media debido a la existencia de valores de medición que están fuera del rango de detección del ensayo (indicados por < o > en las tablas a continuación), se indican todos los valores de medición individuales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la media calculados mediante el uso de conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes sintéticos.

ESTUDIOS *IN VITRO*

Ensayo FLIPR de células HEK con P2X4 humano

Las células HEK293 que expresan establemente P2X4 humano se colocaron en placas de 384 pocillos recubiertos con poli-D-lisina a una densidad de siembra de 30000 células/pocillo y se incubaron durante la noche. La función P2X4 se evaluó midiendo los cambios de calcio intracelular utilizando el colorante quelante de calcio Fluo8-AM (Molecular Devices) en un lector de placas de imágenes fluorescentes (estación FLEX/FLIPR; Molecular Devices). El día del ensayo, el medio se eliminó y las células se incubaron durante 30 minutos a 37 ºC y con CO_2 al 5% en 30 µl de tampón colorante (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Probenecida 2 mM, monohidrato de D-glucosa 5 mM, Fluo8-AM 5 µM, pH=7,4). Los compuestos diluidos en tampón de probenecida (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecida 2 mM, monohidrato de D-glucosa 5 mM, pH=7,4) se añadieron en un volumen de 10 µl y se dejaron

incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,5%. El agonista, Bz-ATP (Tocris), se añadió en un volumen de 10 µl a una concentración que representa el valor de EC_{80}. El valor de EC_{80} de Bz-ATP se determinó cada día de ensayo antes del perfilado del compuesto. La fluorescencia se midió durante un intervalo de 120 segundos a intervalos de 2 segundos. Las longitudes de onda de excitación y de emisión usadas para controlar la fluorescencia fueron 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Los datos se analizaron en función del aumento en las unidades máximas de fluorescencia relativa (RFU) en comparación con la fluorescencia basal y los datos se normalizaron para el control agonista. Los compuestos se probaron por triplicado por placa y los valores de la media se representaron en Excel XLFit para determinar los valores de IC_{50}, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de ejemplo	**Células HEK con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) avg IC_{50} [nM]**	**Células HEK con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) promedio de eficacia [%]**
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100

14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89
18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67
22	224	76
23	1176	89
24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81
32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97

45	75	74
46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88
51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70
57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83
65	355	62
66	86	90
67	1510	98
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96
73	168	52
74	49	84
75	213	87

76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36
84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83
90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103
98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92

107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86
114	367	69
115	802	57
116	155	75
117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88
123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71
131	155	58
132	80	62
133	107	82
134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89

138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56
150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86
156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89
164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75

169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83
178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89
183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89
189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75
197	86	87
198	136	94
199	299	85

200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95
216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63
222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94
230	351	90

231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74
249	8463	72
250	193	82
251	21	96
252	808	88
253	257	85
254	41	102
255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81

262	235	92
263	337	96
264	4067	76
265	352	84
266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51
271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76
282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78
288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87

293	76	75
294	174	75
295	>25000	9
296	136	87
297	32	87
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93
310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83
315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51
321	87	84
322	186	81
323	2584	81

324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94
329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89
348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87
354	60	92

355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83
362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69
381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72

386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

Número de ejemplo	**Células HEK con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) avg IC_{50} [nM]**	**Células HEK con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) promedio de eficacia [%]**
393	134: 16400; >25000; >25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580; >25000; >25000; >25000; >25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85
410	5450	69

411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300; 17800; >25000; >25000	51
417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75
421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800; >25000	50
435	588	77
436	12527	56
437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91

442	181	89
443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73
450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77
454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97

473	530	93
474	323	93
475	64	88
476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103
482	2341	73
483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71
487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200; >25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102

504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63
509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101
516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82
520	43	76
521	6900; 17200; >25000; >25000; >25000; >25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72
526	331	51
527	125	86
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500; 12900; 17000	60
533	>25000	26

534	>25000	17
535	3839	91
536	12400; 16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79
541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94
549	8	85
550	1	87
552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

Métodos FLIPR para células de astrocitoma 1321N1 h/m/rP2X4

Se colocaron en placas células de astrocitoma 1321N1 que expresaban de forma estable P2X4 humano o P2X4 de rata o P2X4 de ratón en microplaca tratada con Collagen I TC a una densidad de siembra de 10000 células/pocillo y

se incubaron durante la noche. La función P2X4 se evaluó midiendo los cambios de calcio intracelular utilizando el colorante quelante de calcio Fluo8-AM (Molecular Devices) en un lector de placas de imágenes fluorescentes (estación FLEX/FLIPR; Molecular Devices). El día del ensayo, el medio se eliminó y las células se incubaron durante 30 minutos a 37 ºC y con CO_2 al 5% en 30 µl de tampón colorante (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, CaCl2 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, Probenecida 2 mM, monohidrato de D-glucosa 5 mM, Fluo8-AM 5 µM, pH=7,4). Los compuestos diluidos en tampón de probenecida (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, probenecida 2 mM, monohidrato de D-glucosa 5 mM, pH=7,4) se añadieron en un volumen de 10 µl y se dejaron incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 0,25%. El agonista, Mg-ATP (Sigma), se añadió en un volumen de 10 µl a una concentración que representa el valor de EC_{80}. Se determinó que el valor de EC_{80} era 0,5 µM para P2X4 de humano y de ratón y 5 µM para el P2X4 de rata. La fluorescencia se midió durante un intervalo de 120 segundos a intervalos de 2 segundos. Las longitudes de onda de excitación y de emisión usadas para controlar la fluorescencia fueron 470-495 nm y 515-575 nm, respectivamente. Los datos se analizaron en función del aumento en las unidades máximas de fluorescencia relativa (RFU) en comparación con la fluorescencia basal y los datos se normalizaron para el control agonista. Los compuestos se probaron por triplicado por placa y los valores de la media se representaron en Excel XLFit para determinar los valores de IC50, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de ejemplo	**Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) IC_{50} promedio [nM]**	**Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 humano (Ensayo FLIPR) Eficacia promedio [%]**
19	57 nM	60 %
39	64 nM	83 %
326	46 nM	80 %

Número de ejemplo	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratón (Ensayo FLIPR) IC_{50} promedio [nM]	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratón (Ensayo FLIPR) Eficacia promedio [%]
19	43 nM	69 %
39	37 nM	87 %
326	26 nM	87 %

Número de ejemplo	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratas (Ensayo FLIPR) IC_{50} promedio [nM]	Células de astrocitoma 1321N1 con P2X4 de ratas (Ensayo FLIPR) Eficacia promedio [%]
19	71 nM	57 %
39	308 nM	87 %
326	325 nM	99 %

Ensayo de electrofisiología de células HEK con P2X4 humano

Ensayo de electrofisiología A

Se sembraron células HEK293 que expresaban establemente P2X4 humano en matraces de cultivo celular T75 a una densidad de 7*106 células y se incubaron durante la noche. La función P2X4 se ensayó utilizando la plataforma de abrazadera de remiendo automatizada PatchLiner (Nanion) en modo de perforación. La composición de tampón extracelular fue (en mM) NaCl 145, KCl 4, HEPES 10, $CaCl_2$ 1, $MgCl_2$ 0.5, monohidrato de D-glucosa 10, pH=7,4. El tampón intracelular contenía (en mM): CsF 135, EGTA 1, HEPES 10, NaCl 10, pH 7,2. El día del ensayo, las células se recolectaron usando Accumax (Sigma) y se resuspendieron en tampón extracelular. Se añadió el agonista ligando, adenosina 5'-trisfosfato (ATP, 5 µM), en un volumen de 5 µl, se lavó directamente con tampón extracelular (40 µl). Las células se ajustaron a un

voltaje de -80 mV y se aplicó un ligando cada 5 minutos durante 20 minutos. Durante este periodo la respuesta al agonista fue estable y los compuestos se midieron en concentración simple por modo de pocillo. Se añadieron los compuestos diluidos en tampón extracelular (concentración final de DMSO en el ensayo de 0,3%) en un volumen de 40 µl y se dejaron incubar durante 8 minutos a temperatura ambiente. Los datos se analizaron en función de la disminución de la amplitud de la corriente máxima y se normalizaron con respecto al control agonista. Los valores de la media se graficaron en Excel XLFit para determinar los valores de IC_{50}, el porcentaje de inhibición máxima y los coeficientes de Hill.

Número de ejemplo	**Células HEK con P2X4 humano (electrofisiología con PatchLiner) promedio de IC_{50} [nM]**
19	111
39	138
326	57
380	320

Ensayo de electrofisiología B

Condiciones de cultivo celular: Se cultivaron células HEK-293 mito-Photina pcDNA3(neo-)/pPURO N/pcDNA3_P2RX4, clon 2a/4 (HEK-293 mito-Photina/hP2RX4) en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) con sales de Earl Solución de Sal Equilibrada (BioWhittaker cat. BE12-125F) complementado con 5 ml de Ultraglutamina1 200 mM (BioWhittaker cat. BE17-605E/U1), 5 ml de Penicilina/estreptomicina 100X (BioWhittaker cat. DE17-602E; concentración final 1%), 4 ml de 50 mg/ml G418 (Sigma cat. G8168-100 ml; concentración final 400 µg/ml), 10 µl de 10 mg/ml de puromicina (InvivoGen cat.
ant-pr-1; concentración final de 0,2 µg/ml) y 50 ml de suero bovino fetal (Sigma cat. F7524; concentración final al 10%).

Protocolo experimental: Las líneas celulares HEK-293 se siembran 72 o 96 horas antes del experimento, a una concentración de 5 o 2,5 millones de células, respectivamente, en un matraz T225. Justo antes de los experimentos, las células se lavan dos veces con D-PBS sin Ca2+/Mg2+ (Euroclone cat. ECB4004L) y se separan del matraz con tripsina-EDTA (Sigma, cat. T4174 diluido 1/10). Las células se vuelven a suspender en la solución de suspensión: 25 ml de medio EX-CELL ACF CHO (Sigma, cat. C5467); 0,625 ml de HEPES (BioWhittaker, cat. BE17-737E); 0,25 ml de 100x penicilina/estreptomicina (BioWhittaker, cat. DE17-602E), 0,1 ml de inhibidor de tripsina de soja 10 mg/ml (Sigma, cat. T6522) y se colocan en el QPatch 16X.

Preparación y almacenamiento del compuesto: Se usaron soluciones madre del compuesto (10 mM; 100% de DMSO; almacenadas a -20 ºC). Se prepararon soluciones frescas a partir de la solución madre (1 o 3 mM, 100%de DMSO) justo antes de los experimentos (0,1% de concentración final de DMSO).

La solución de DMSO se obtuvo de SIGMA (cat. n.º D-5879) y se almacenó a temperatura ambiente.

Análisis de abrazadera de remiendo con QPatch16X (Figura 1): Los experimentos convencionales de abrazadera de voltaje de célula completa se realizan a temperatura ambiente usando la tecnología multiperforación.

Para los experimentos de abrazadera de voltaje en hP2X4, los datos se muestrearon a 2 KHz. Después establecer el sello y el pasaje en la configuración de célula completa, las células se mantienen a -90 mV y se evoca la corriente de hP2X4 mediante el agonista en ausencia (periodo de vehículo, es decir DMSO al 0,1%) o en presencia del compuesto bajo investigación a concentraciones en aumento; véase el protocolo de aplicación en la Figura 1.

Salida: la corriente hacia adentro máxima inducida por el agonista (ATP 5 microM).

La solución intracelular contenía (mM) CsF 135, NaCl 10, EGTA 1, HEPES 10 (pH 7,2 con CsOH) mientras que la solución extracelular (mM) NaCl 145, KCl 4, MgCl2 0,5, CaCl2 1, HEPES 10, Glucosa 10 (pH 7,4 con NaOH).

Para la recopilación de datos, se utilizó el software Sophion y el análisis se realizó fuera de línea con Excel y GraphPad Prism.

Cuando fue posible, es decir cuando el % de inhibición con la mayor concentración probada fue mayor que al 50 %, las curvas de dosis-respuesta se ajustaron con la siguiente ecuación:

Y=100/(1+10^((LogIC50-X)*HillSlope))

[X es registro de concentración; Y es la respuesta normalizada (100% hasta 0%, disminuyendo a medida que X aumenta); Regde IC_{50} las mismas unidades de registro que X; HillSlope es un factor de pendiente sin unidad o HillSlope]

Número de ejemplo	**Células HEK con P2X4 humano (electrofisiología con PatchLiner) promedio de IC_{50} [nM]**	**Número de Exp.**
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

ESTUDIOS *EX VIVO*

Ensayo de P2X4 en monocitos humanos

El principio del ensayo es medir el influjo de calcio a través de los canales P2X4 endógenos en monocitos humanos primarios, seguido por activación mediante 2',3'-O-(4-benzoil-benzoil)-ATP (Bz-ATP). Se midieron los cambios en la concentración de calcio intracelular con un dispositivo FliprTM (Molecular Devices) usando un tinte sensible al calcio a calcio (Fluo-8). En los monocitos

primarios, el P2X4 está ubicado en la membrana del lisosoma, por lo que la exocitosis debe activarse para exponer el P2X4 en la membrana celular.

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre anticoagulada (células sanguíneas, BC) mediante centrifugación en gradiente de densidad. Toda la sangre se diluyó 1:3 con PBS. Las muestras de 30 ml se colocaron cuidadosamente en capas por encima de15 ml de Biocoll (BIOCHROM) en tubos de centrífuga de 50 ml (Falcon). Los tubos se centrifugaron a 914 xg durante 25 minutos a temperatura ambiente sin freno. La capa de PBMC se eliminó con una pipeta de 10 ml y se transfirió a tubos con PBS helado en un volumen total de 50 ml. Las células se lavaron dos veces mediante sedimentación a 300 xg a 4 ºC, durante 10 minutos y durante 5 minutos respectivamente. Las PBMC se resuspendieron en medio de 10 ml (X-vivo, Biozym Scientific) y se contaron en una cámara de Neubauer.

Los monocitos se aislaron por selección negativa usando el kit de asilamiento de monocitos II de Miltenyi (#130-091-153) de acuerdo con las instrucciones. El aislamiento debe hacerse rápido y las células y soluciones deben mantenerse sobre hielo en todo momento. Las PBMC en lotes de células 10exp8 se sedimentaron (300 xg, 10 min) y se resuspendieron con 300 µl de tampón MACS en un tubo Falcon de 50 ml. Se añadió reactivo de bloqueo FcR (100 µl) y Biotin-Ab (100 µl), se mezclaron y se incubaron en hielo durante 10 minutos. Se añadieron tampón MACS (300 µl) y microperlas anti-Biotina (100 µl), se mezclaron y se incubaron en hielo durante 15 minutos. Las células se lavaron por sedimentación (300 xg durante 10 min) y se resuspendieron en 500 µl de tampón MACS. Para cada lote, se colocó una columna de separación en el separador MACS y se enjuagó con 3 ml de tampón MACS. La suspensión celular se añadió a la columna, seguido de 3 x 3 ml de tampón MACS para el lavado, y se recogió el eluyente que contenía los monocitos. Las células se sedimentaron (300 xg durante 10 min), se resuspendieron en medio X-vivo y se contabilizaron. Los monocitos se sembraron en microplacas recubiertas con fibronectina (384 pocillos, negras, de fondo transparente plano; Corning #3848) con una densidad de 30.000 células/pocillo en 50 µl, y se cultivaron durante la noche (37 ºC, 5% CO_2).

Las sustancias de prueba se disolvieron en DMSO al 100% a una concentración madre de 10 mM y se almacenaron a -20 ºC en alícuotas. Se prepararon

diluciones en serie (2x) en DMSO y se diluyeron 500x con tampón de ensayo para generar la placa antagonista. En la medición Flipr, se transfirieron 10 µl por pocillo (dilución 4x) y se obtuvieron concentraciones máximas finales de 5 µM y DMSO al 0,05% en el ensayo. El agonista BzATP se almacenó a 10 mM en alícuotas y se diluyó a una concentración intermedia de 15 µM para generar la placa agonista. En la medición Flipr, se transfirieron 10 µl por pocillo (dilución 5x), de manera que se obtuvo una concentración final de ensayo de 3 µM.

Para el experimento, el medio de la placa celular se desechó manualmente y se añadió 70 µl/pocillo de tampón de carga y se incubó durante 1 hora (37 ºC, 5% de CO_2). El tampón de carga contenía HBSS (sin calcio/magnesio), Hepes 10 mM pH 7,4, Fluo-8 (AM) 5 µM (Tebu-bio) y metilamina 50 mM (Sigma) para desencadenar la exocitosis. La carga de tampón se descartó manualmente y se añadieron 30 µl/pocillo de tampón de ensayo con bajo calcio (KCl 5 mM, NaCl 145 mM, $CaCl_2$ 0,5 mM, glucosa 13 mM, HEPES 10 mM pH 7,4). La placa antagonista se transfirió (10 µl/pocillo) y, después de 15 minutos a temperatura ambiente, se transfirió la placa agonista (10 µl/pocillo).

La adición de agonistas se registró durante 240 segundos después de una línea de base de 10 segundos. Para el análisis, se aplicó una corrección de línea de base y se extrajo el máximo de la curva. Los datos se normalizaron hacia una inhibición del 0% (señal a BzATP 3 µM) y una inhibición del 100% (ausencia de estimulación de BzATP) y se ajustaron con una curva de inhibición sigmoidea de cuatro parámetros utilizando Prism GraphPad para obtener los valores de IC_{50}.

Número de ejemplo	**Monocitos de P2X4 humano (ensayo FLIPR) IC_{50} (eficacia) para diferentes donantes**
19	59 nM (57%), 21 nM (74%), 76 nM (48%), 59 nM (46%), 45 nM (93%)
24	141 nM (79%), 34 nM (77%), 91 nM (88%)
25	27 nM (87%), 5 nM (82%), 127 nM (70%), 87 nM (70%), 118 nM (70%), 59 nM (53%), 63 nM (68%), 39 nM (111%)
26	290 nM (71%), 182 nM (88%)
28	78 nM (64%), 164 nM (90%)

39	105 nM (88%), 32 nM (81%), 71 nM (78%)
170	303 nM (60%), 183 nM (69%), 110 nM (54%)
321	158 nM (49%), 94 nM (49%), 157 nM (60%), 537 nM (60%), 173 nM (34%), 331 nM (46%), 39 nM (95%)
326	407 nM (86%), 167 nM (89%), 149 nM (82%), 45 nM (91%), 49 nM (70%)
380	263 nM (70%), 251 nM (70%), 434 nM (70%), 93 nM (43%), 50 nM (32%), 207 nM (107%)
387	122 nM (35%), 104 nM (51%)

Ensayo de P2X4 en sangre toda la sangre humana

En este ensayo, *ex vivo*, la sangre de las voluntarias femeninas sanas primero se sensibiliza con lipopolisacárido (LPS) y luego se estimula con ATP para desencadenar la liberación de Interleuquina 1beta (IL-1β). En este sistema, se probó la eficacia de los antagonistas P2X4 en la producción de IL-1β en toda la sangre. Las células se trataron primero con 100 ng/ml de LPS durante 2 horas y luego se estimularon con ATP 3 mM y se trataron por triplicado con los ejemplos 19, 28, 39, 321, 326 y 380 a diferentes concentraciones. Después de 1 hora de incubación, el sobrenadante se tomó y después de la centrifugación, se ensayó IL-1β en el sobrenadante usando kits convencionales de ELISA. El ensayo se realizó con sangre de tres donantes diferentes (véase Figuras 2a y 2b).

Las figuras 2a y 2b como ejemplo explicativo no vinculante de los compuestos de acuerdo con la invención representan el efecto de los compuestos de acuerdo con los ejemplos 19, 28, 39, 321, 326 y 380 sobre la generación de IL-1β en toda la sangre humana después de la estimulación de ATP después de la preparación de las células con lipopolisacarida durante dos horas y tratamiento indicado. Los datos muestran la cantidad absoluta de IL-1β en pg/ml en el sobrenadante de sangre de tres donantes en el eje y, y los tratamientos de control y los tratamientos con diferentes concentraciones de ejemplos se indican en el eje x. Para cada barra se muestra el promedio de tres repeticiones técnicas y SD. Los

datos muestran la inhibición de la liberación de IL-1β mediante varios ejemplos ensayados, pero no todos.

ESTUDIOS *IN VIVO*

Modelo de inflamación por CFA en ratones con observación de comportamiento de dolor

Los ratones C57BL/6 hembra de tipo salvaje (Taconic) recibieron una inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) (30 µl, 1 mg/ml, Sigma) en la pata trasera izquierda bajo anestesia con isoflurano. Se les administró oralmente a los animales el ejemplo 326 (0,3, 1, y 3 mg/kg, n=10/grupo) en el día 2 posterior a la inyección con CFA. El comportamiento relacionado con el dolor espontáneo en animales que se mueven libremente se evaluó utilizando el dispositivo de soporte de peso dinámico automatizado (DWB, Bioseb, Francia) una hora después del tratamiento con compuesto de acuerdo con los protocolos publicados y validados (Robinson et al., 2012; Tetreault et al., 2011; Gruen et al. 2014). Para las pruebas de comportamiento, el animal se colocó dentro de una cámara de plexiglás en la que se midió la presión ejercida en el suelo. Se dejó que los animales se movieran libremente dentro del aparato durante 5 minutos y posteriormente se registró el comportamiento del dolor durante un período de prueba de otros 5 minutos. La distribución relativa del peso se calcula determinando la relación entre el peso puesto en naïve (contralateral) con respecto al peso en las patas tratadas con CFA intraplantar (ipsilateral).

La Figura 3 como ejemplo explicativo no vinculante de los compuestos de acuerdo con la invención representa la relación de distribución de peso en porcentaje (eje y) de ratones tratados por vía oral con el Ejemplo 326 o vehículo 1 hora antes de medir la distribución del peso. Cada símbolo representa la distribución relativa del peso para un ratón. El análisis estadístico se realizó con un análisis de varianza de una vía, seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnet contra el grupo de control del vehículo utilizando el software GraphPad PRISM, *p<0,05, **p<0,01. El ejemplo 326 redujo significativamente el comportamiento del dolor.

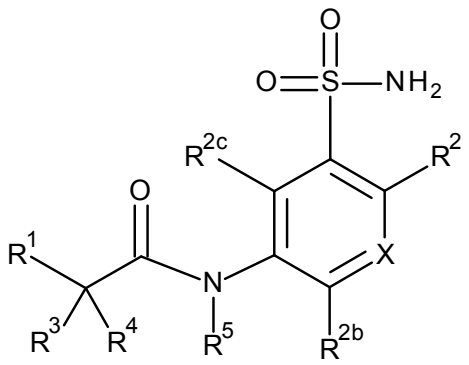
Modelo de hiperalgesia mecánica inducida por CFA en ratas

Se usaron ratas macho Sprague Dawley. La hiperalgesia mecánica se indujo inyectando 25 µL de adyuvante completo de Freund (CFA) en la superficie plantar de una pata trasera izquierda. La hiperalgesia mecánica se midió utilizando el aparato medidor a la aplicación de presión (Ugo Basile, Gemonio, Italia). En pocas palabras, se aplicó una presión de aumento lineal a un área de aproximadamente 50 mm^2 del lado plantar de la pata trasera hasta que se observó una respuesta de comportamiento (retirada de la pata) o hasta que la presión alcanzó 1000 gf. La presión a la que se produjo la respuesta de comportamiento se registró como el umbral de retirada de la pata (PWT). Para cada rata se determinó tanto las inyectadas con CFA como las PWT contralaterales, en cada grupo de tratamiento y en cada momento de los estudios. Las ratas recibieron 3 dosis orales del compuesto de prueba a aproximadamente 12 horas de intervalo comenzando 1 hora antes de la inyección con CFA. Se realizó la prueba de hiperalgesia mecánica 2 horas antes de la inyección con CFA y 2 horas después de la última dosis (Figuras 4a y 4b).

Las Figuras 4a y 4b como ejemplos explicativos no vinculantes de los compuestos de acuerdo con la invención representan el Umbral de Retirada de la Pata en gramos (eje y) de la pata ipsilateral de todos los animales analizados antes del tratamiento con CFA y 26 horas después del tratamiento con CFA y tratamiento con vehículo o Ejemplo 39 (Fig.4a) o 326 (Fig.4b). El análisis estadístico se realizó con un análisis de varianza de una vía, seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett contra los grupos de control del vehículo que usan el software GraphPad PRISM, *$p<0,05$, **$p<0,01$ ***$p<0,001$. Los ejemplos 39 y 326 aumentaron significativamente el PWT en comparación con los animales tratados con el vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

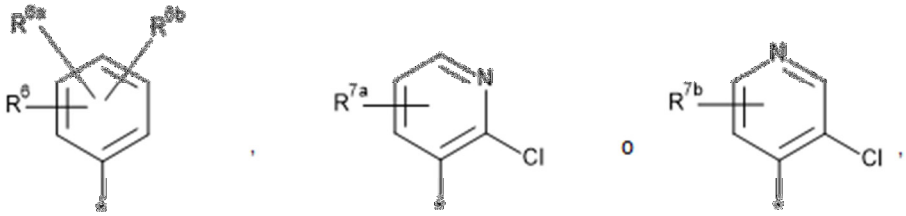


(I)

en donde:

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

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con

R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^5 representa hidrógeno o alquilo-C_1-C_3;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

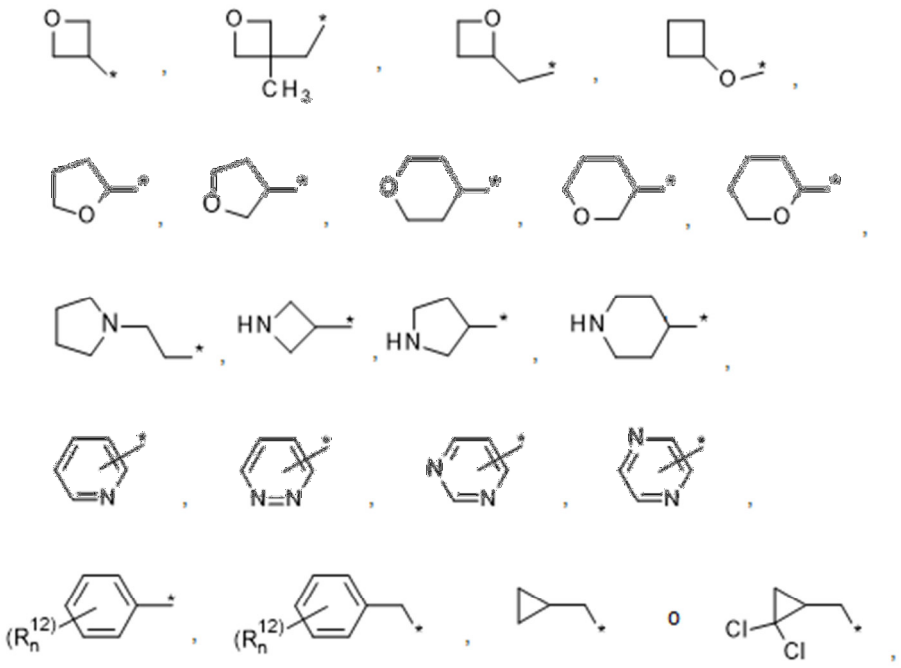
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2$N-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano,
alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-,
R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, R^9R^{10}N-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o
(alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



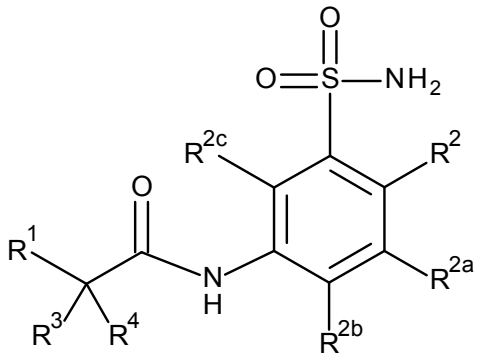
en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

n representa 0, 1, 2 o 3;

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

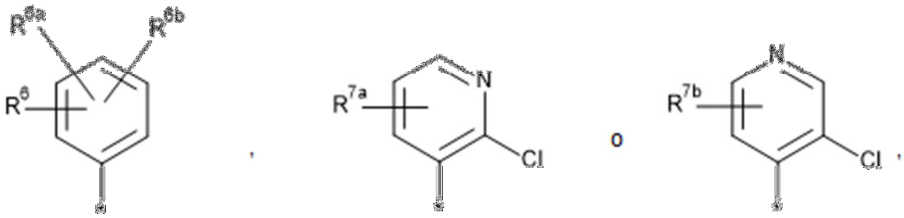
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (Ia),



(Ia)

en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

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

R^{2b} representa hidrógeno o halógeno;

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

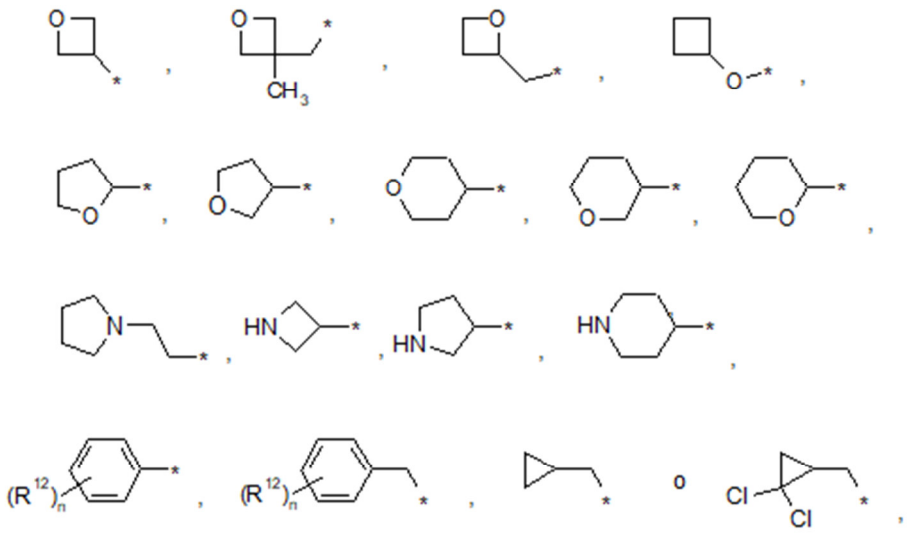
R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o $(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-(alquilo-C_1-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



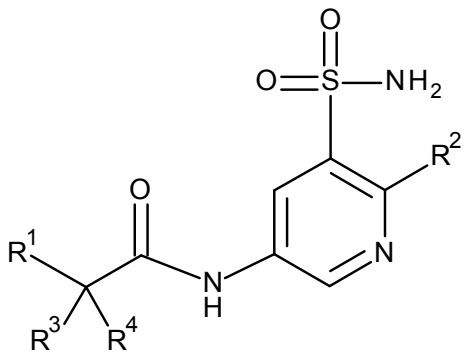
en donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

n representa 0, 1, 2 o 3;

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

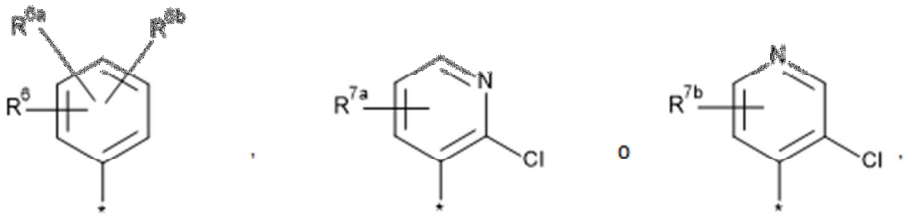
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (Ib):



(Ib)

en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4 o F_3CS-;

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

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-; o

R^{6a} y R^{6b} adyacentes entre sí juntos representan un grupo seleccionado de
–O-CH_2-CH_2-, –O-CH_2-O- o –O-CH_2-CH_2-O-;

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo-C_1-C_4 o haloalquilo-C_1-C_4;

R^8 representa, independientemente de cada aparición respectiva, alquilo-C_1-C_6,
alcoxi-C_1-C_4-alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4;

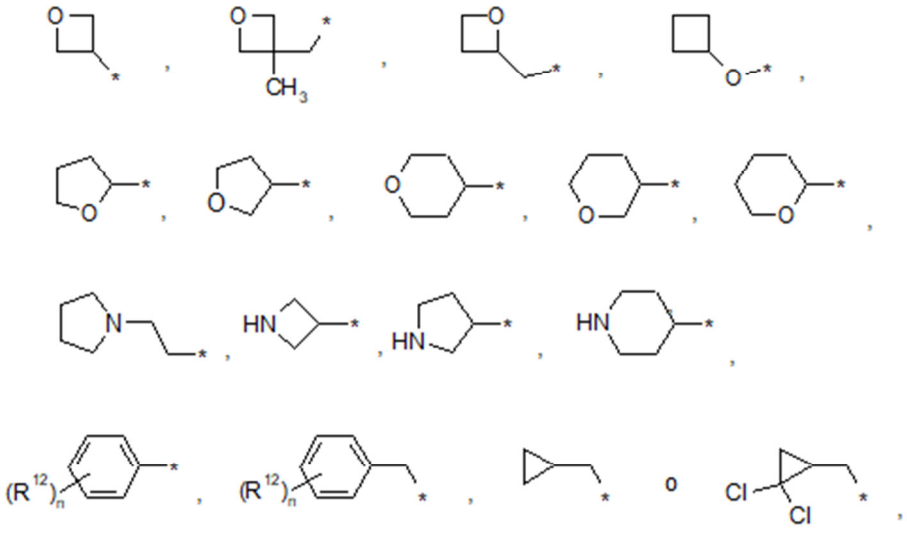
R^9 y R^{10} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6, haloalquilo-C_1-C_4 o
$(CH_3)_2N$-alquilo-C_1-C_4 o

junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4 a 6-miembros, dicho anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, NH, NR^a en donde R^a representa un grupo

alquilo-C_1-C_6 o haloalquilo-C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido, de una a tres veces, en forma independiente entre sí, con halógeno o alquilo-C_1-C_4;

R^{11} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_6, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, (haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-(alquilo-C_1-C_4)-, R^9R^{10}N-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, R^9R^{10}N-C(O)-, (alquilo-C_1-C_4)-S- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{11a} representa un grupo seleccionado de cicloalquilo-C_3-C_6, morfolino,



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

R^{12} representa, en forma independiente entre sí, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_2-C_4, haloalquillo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, (alcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-,

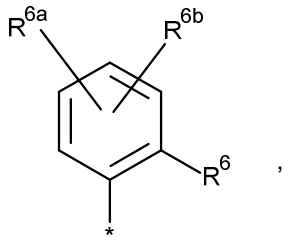
(haloalcoxi-C_1-C_4)-(alquilo-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-,
R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

n representa 0, 1, 2 o 3;

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

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:

R^1 representa



,

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

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

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

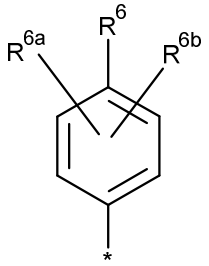
R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,

(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:

R^1 representa



,

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

R^6 representa halógeno, ciano, nitro, OH, alquilo-C_1-C_4, haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4 o haloalcoxi-C_1-C_4;

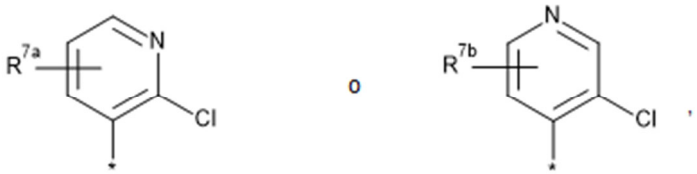
R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan, de forma independiente entre sí, respectivamente

R^{6a} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-,
(alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-;

R^{6b} hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6,
haloalquilo-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, HO-(alcoxi-C_2-C_4)-, (alcoxi-C_1-C_4)-(alcoxi-C_2-C_4)-, $R^9R^{10}N$-, R^8-C(O)-NH-, R^8-C(O)-, R^8-O-C(O)-, $R^9R^{10}N$-C(O)- o (alquilo-C_1-C_4)-SO_2-.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:

R^1 representa un grupo seleccionado de:



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

R^{7a} y R^{7b} son iguales o diferentes y representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno, hidroxi, flúor, cloro, alquilo-C_1-C_4, difluorometilo o trifluorometilo.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:

R^2 representa fenilo,

en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituido una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituido con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde:

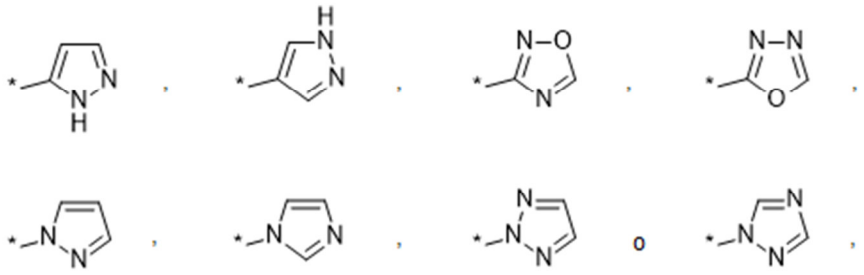
R^2 representa heteroarilo monocíclico de 5 miembros,

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o

sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde:

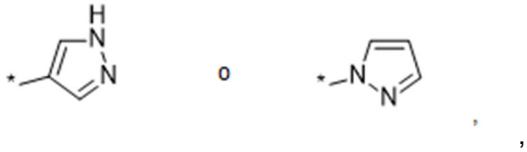
R^2 representa un grupo seleccionado de:



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

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en donde:

R^2 representa un grupo seleccionado de:



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

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde:

R^2 representa heteroarilo monocíclico de 6 miembros,

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde:

R^2 representa heteroarilo bicíclico condensado en [5.6],

en donde dichos grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, siendo, de forma independiente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente de una a dos veces con R^{11}, siendo de forma independiente entre sí, iguales o diferentes.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde:

R^3 representa hidrógeno; y

R^4 representa hidrógeno, metilo u OH.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 13 en donde:

R^8 representa alquilo-C_1-C_4, cicloalquilo-C_3-C_6 o haloalquilo-C_1-C_4.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 14 en donde:

R^9 representa, en forma independiente entre sí, alquilo-C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_6;

R^{10} representa, en forma independiente entre sí, hidrógeno o alquilo-C_1-C_4.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a 15 seleccionado de la siguiente lista:

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3,5-dicloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(3-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-ciclopropil-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[3-sulfamoil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-(difluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(3-*terc*-butil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-isopropoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-isobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(metilsulfanil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-metoxi-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(1H-bencimidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(dimetilamino)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

(2-clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-terc-butil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3H-imidazo[4,5-c]piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-[2-(difluorometil)fenil]-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

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

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

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

2-[2-(difluorometoxi)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

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

2-(3-cloropiridin-4-il)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

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

2-(2-clorofenil)-2,2-difluoro-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)-2,2-difluoroacetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-cloropiridin-4-il)acetamida

N-[4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

2-(2-bromofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida

2-(4-clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

2-(3-clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-cloropiridin-3-il)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida

2-(2-cloro-5-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-difluorofenil)propanamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

2-(4-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida

2-(2-nitrofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2,4-diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3,5-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2,6-diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-bromofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3,4-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(4-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(4-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2,3-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-(difluorometoxi)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-5-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-4-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2,5-diclorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-isopropilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-5-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(3-fluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(3,4-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(3,5-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida

2-(3-clorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(4-fluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

2-(2,3-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-etoxifenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-(difluorometoxi)fenil]-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloropiridin-3-il)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2,5-diclorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(5-bromo-4-fluoro-2-metilfenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-isopropilfenil)acetamida

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

2-(2,6-difluorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]propanamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida

2-(2-etoxifenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-bromofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2,4-diclorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2,6-diclorofenil)-N-[4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-nitrofenil)acetamida

2-(4-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metoxifenil)acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,6-diclorofenil)acetamida

2-(2-bromofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,5-difluorofenil)acetamida

2-(3-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-hidroxifenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-hidroxifenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-metilfenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-etoxifenil)acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,3-difluorofenil)acetamida

2-(2-cloropiridin-3-il)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(difluorometoxi)fenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluoro-3-metilfenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-3,6-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-5-metilfenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,5-diclorofenil)acetamida

2-(5-cloro-2-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(propan-2-il)fenil]acetamida

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-metoxifenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(3-cloropiridin-4-il)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2,2-difluoroacetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-metilfenil)acetamida

N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-(difluorometil)fenil]-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-metoxifenil)acetamida

N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(4-fluorofenil)acetamida

2-(2-cloro-5-fluorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2,3-diclorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(3-cloropiridin-4-il)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-acetil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-isopropil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo

1-(4-{[(2-fluorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-cloropiridin-3-il)-N-{3-sulfamoil-4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-metil-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-5-cianofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-ciano-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(5-bromo-2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

N-[4-(3-cloro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[3-ciano-4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-fluoro-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

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

2-(2-fluorofenil)-N-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-{4-[1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(3-clorofenil)-N-(2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(3-sulfamoil-4-{1-[2-(trifluorometoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}fenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-cianopiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[oxetan-2-ilmetil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-5-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[2-(propan-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(3-hidroxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(2-hidroxipropan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-[4-(2-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-[4-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

N-[4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(6-metilpiridazin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida

N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il}acetamida

N-[4-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[3-sulfamoil-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridin-5-il]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-etoxipirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-iloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(etilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(2-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(propilamino)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(3-sulfamoil-4-{2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]pirimidin-5-il}fenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(ciclobutiloxi)pirimidin-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-[4-(2-cloro-4-metilpirimidin-5-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-cloropiridin-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-{6-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-5-sulfamoilpiridin-3-il}-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxietanamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}-2-hidroxietanamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[2'-fluoro-3'-(propan-2-iloxi)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

N-[4-(6-cloro-5-metoxipiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-cloro-3-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-metoxipirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[3'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{3-sulfamoil-4-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]fenil}acetamida

N-[4-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[3'-fluoro-5'-(2-hidroxipropan-2-il)-2-sulfamoilbifenil-4-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[4-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(piridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(3'-cloro-2-sulfamoilbifenil-4-il)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-(4-{1-[(2,2-diclorociclopropil)metil]-1H-pirazol-4-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

4'-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-N-[2-(dimetilamino)etil]-2'-sulfamoilbifenil-3-carboxamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(5-cloro-2-fluorofenil)-N-[4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(6-metilpiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-{4-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-N-{5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-{5-sulfamoil-6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}acetamida

N-[6-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[6-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

2-(2-fluorofenil)-N-[6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[6-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

N-[6-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]acetamida

N-[6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[6-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-5-sulfamoilpiridin-3-il]-2-(2-clorofenil)acetamida

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

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

2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-terc-butil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(2*H*-indazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(1*H*-indazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazolo-4-carboxamida

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]ciclopropanocarboxamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirazin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-{4-[4-(pirimidin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-5-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-3-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-metil-1,2-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-4-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-***N***-{3-sulfamoil-4-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-***N***-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3-tiazol-5-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(2-hidroxipropan-2-il)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,2-oxazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2-ciclopropil-1,3-oxazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

N-{4-[4-(azetidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(4-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

N-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(3-fluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2,4-diclorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2-bromofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2,4-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(3,4-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(3,5-difluorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(3-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-[4-(difluorometil)fenil]-*N*-{3-sulfamoil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetamida

2-(4-clorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-cloro-6-fluorofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3-fluorofenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-diclorofenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2,4-difluorofenil)acetamida

2-(2-bromofenil)-*N*-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(3,4-difluorofenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metoxifenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluoro-4-metilfenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluoro-4-metoxifenil)acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[4-(difluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(6-cloropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]-2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(2,4-diclorofenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluoro-4-metilfenil)-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[4-(difluorometil)fenil]-*N*-[4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

N-[4-(4,6-difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-1*H*-benzotriazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,6-difluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

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

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluoro-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[1-(difluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-2-fluoro-5-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[3-sulfamoil-4-(1,2-tiazol-5-il)fenil]acetamida

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-*N*-ciclopropil-*N*-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxamida

2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-*N*-{3-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}etanamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-cloro-5-sulfamoil-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-3-hidroxi-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

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

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (racémica)

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero A)

N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida (Enantiómero B)

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(cis)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero A)

2-(2-clorofenil)-*N*-(4-{4-[(trans)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)acetamida (Enantiómero B)

N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}-3-sulfamoilfenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-(3-sulfamoil-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1*H*-pirazol-1-il}fenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(4-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

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

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

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

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

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-fluorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(4-metilfenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1*H*-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(difluoroacetil)-1*H*-pirrol-3-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-ciano-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{3-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-{5-sulfamoil-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil}acetamida

2-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

2-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenil]-*N*-[4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)-5-sulfamoil-2-(trifluorometil)fenil]acetamida

N-[4-(3-terc-butil-4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

N-[4-(3-bromo-4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-cloro-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

N-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-(2-clorofenil)acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(1***H***-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-ciano-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(3-hidroxi-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(4-ciano-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[4-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-{4-[5-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3-sulfamoilfenil}acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-*N*-[4-(piridin-4-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazolo-4-carboxamida

2-(2-cloro-3-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-4-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-5-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-cloro-6-hidroxifenil)-*N*-[4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]-2-hidroxiacetamida

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula: 2-(2-clorofenil)-N-[4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-3-sulfamoilfenil]acetamida

18. Un compuesto de la fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

19. Uso de un compuesto de la fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

20. Uso de un compuesto de la fórmula general I, o un estereoisómero, un tautómero, un N óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

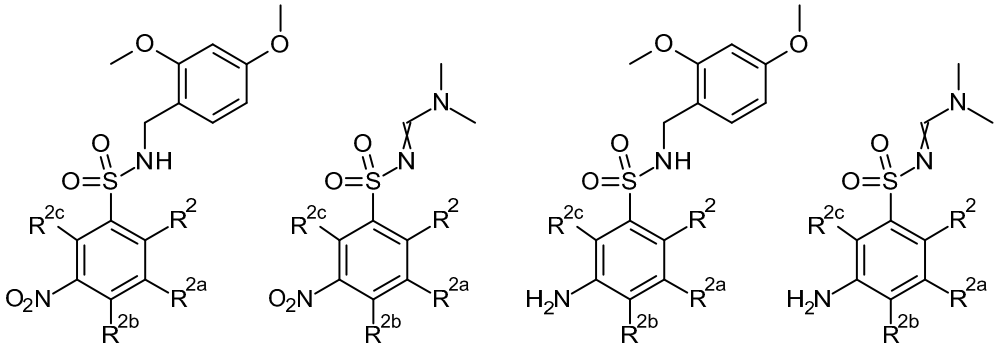
21. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 18 a 20, en donde dicha enfermedad es una enfermedad, afección o trastorno genitourinario, gastrointestinal, proliferativa o relacionada con el dolor; cáncer; enfermedades fibróticas que incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis cardíaca, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea, dispareunia, endometriosis y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas en especial se asocian con endometriosis, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis; hipersensibilidad de vejiga idiopática; trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome del intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria del intestino (EII), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólicos renales, SII con diarrea dominante, reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, enfermedad de Crohn y similares; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; infarto del miocardio; aterosclerosis; trastornos lipídicos; trastornos funcionales del intestino (como el síndrome del intestino irritable), artritis (como osteoartritis y artritis reumatoide) y enfermedades o síndromes asociados con el dolor (incluido dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático), preferentemente dolor inflamatorio, dolor lumbar, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de ardor bucal, dolor por quemaduras, dolor por migraña, cefalalgia histamínica, hiperalgesia, alodinia, dolor debido a lesión nerviosa traumática, dolor debido a lesiones postraumáticas (que incluyen fracturas y lesiones deportivas), dolor debido a neuralgia trigeminal, dolor asociado con neuropatía de fibras pequeñas, dolor asociado con neuropatía diabética, dolor crónico de espalda, dolor de miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor pélvico crónico, dolor de neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con

distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas y dolor asociado con cáncer, dolor asociado con quimioterapia, VIH y neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, prurito; curación de heridas deterioradas y enfermedades del esqueleto como degeneración de las articulaciones, espondilitis anquilosante.

22. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde dicha enfermedad es una enfermedad ginecológica, preferentemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, adenomiosis, dolor asociado con endometriosis u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas se asocian en especial con endometriosis, dismenorrea, dispareunia, disuria o disquecia.

23. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

24. Un intermedio de la fórmula **3a**, **3b**, **4a** o **4b**



3a **3b** **4a** **4b**

en donde

R^2 representa fenilo o heteroarilo,

en donde dichos grupos fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces con R^{11}, que son, independientemente entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos una vez con R^{11a} y opcionalmente una a dos veces con

R^{11}, siendo independientes entre sí, iguales o diferentes, o sustituidos con dos sustituyentes R^{11} adyacentes que juntos representan un grupo metilendioxi para formar un anillo de 5-miembros;

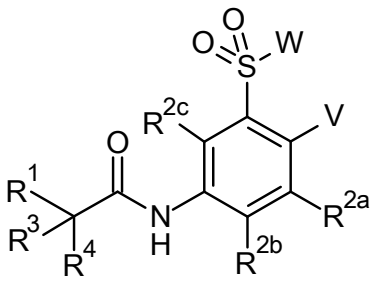
R^{2a} representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, alquilo-C_1-C_2 o haloalquilo-C_1-C_2;

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

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

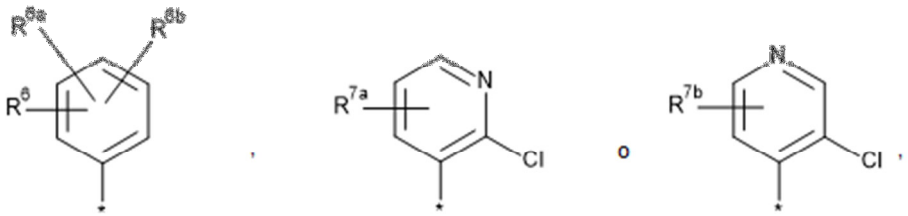
en donde no menos que uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}representa hidrógeno;

25. Un intermedio de la siguiente fórmula:



en donde

R^1 representa un grupo seleccionado de:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula en donde R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^7 y R^{7b} tienen los significados definidos en la reivindicación 1;

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

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

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

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

R^3 representa hidrógeno o flúor;

R^4 representa hidrógeno, flúor, metilo o OH;

W representa un grupo amino que está opcionalmente sustituido con un grupo protector (por ejemplo, (dimetilamino)metileno o 2,4-dimetoxibencilo);

V representa cloro o bromo.

26. Un compuesto para usar en la síntesis de cualquiera de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 17 con la siguiente fórmula:

1 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

2 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-nitrobencenosulfonamida

3 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

4 2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

5 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

6 2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

7 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]bencenosulfonamida

8 2-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

9	2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida
10	5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida
11	5-amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida
12	5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida
13	5-amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida
14	5-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-bencenosulfonamida
15	2-(2-clorofenil)-N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida
16	N-{4-[3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-fenil}-2-(2-fluorofenil)acetamida
17	2-cloro-N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobencenosulfonamida
18	N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida
19	5-amino-N-[(dimetilamino)metileno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]benceno-sulfonamida
20	2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metileno]-5-nitrobenceno-sulfonamida
21	5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metileno]-bencenosulfonamida
22	2-(2-clorofenil)-N-(3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-[4-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-1-il]fenil)acetamida
23	2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil]acetamida
24	N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida
25	N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-nitrobenceno-sulfonamida

26 2-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

27 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

28 2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

29 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

30 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

31 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)benceno-sulfonamida

32 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida

33 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(3-fluoro-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

35 2-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-bencenosulfonamida

36 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-[4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-1-il]-5-nitrobenceno-sulfonamida

37 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2-oxoetil)-1H-pirazol-1-il]benceno-sulfonamida

38 2-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobenceno-sulfonamida

39 2-(2-clorofenil)-N-{4-[4-(2,2-difluoroetil)-1H-pirazol-1-il]-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

42 2-(4-{[(2,2-difluoroetil)amino]metil}-1H-pirazol-1-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

43 (2,2-difluoroetil)[(1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

44 {[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)¬sulfa-moil]¬¬fenil)-1H-pirazol-4-il]metil}(2,2-difluoroetil)carbamato de terc-butilo

45 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzonitrilo

46 2-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

47 2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-N'-hidroxi-4-nitrobencenocarboximidamida

48 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benceno-sulfonamida

49 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil}acetamida

50 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

51 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-metoxi-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil}acetamida

52 2-(2-clorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

53 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil}acetamida

54 2-(2-clorofenil)-N-{4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxi-bencil)sulfamoil]fenil}acetamida

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

56 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)fenil}acetamida

57 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)fenil}acetamida

58 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2-metoxietil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

59 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(3-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

60 2-(2-clorofenil)-N-(4-{4-[(2,2-difluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)acetamida

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

62 2-(2-fluorofenil)-N-{4-(4-ciclopropil-1H-imidazol-1-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)-sulfamoil]fenil}acetamida

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

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

66 2-(bencilsulfanil)-4-nitrobenzohidrazida

67 2-(bencilsulfanil)-4-nitro-N'-(trifluoroacetil)benzohidrazida

68 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol

69 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]benceno-sulfonamida

70 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}acetamida

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

72 2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

73 5-amino-2-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)bencenosulfonamida

74 N-{4-bromo-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}-2-(2-clorofenil)acetamida

76 2-bromo-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitrobencenosulfonamida

77 5-amino-2-bromo-N-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida

78 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

79 N-(4-bromo-3-{(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-fluorofenil)acetamida

80 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida

81 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]acetamida

82 4-amino-N-(2,4-dimetoxibencil)bifenil-2-sulfonamida

83 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

84 5-amino-2-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]bencenosulfonamida

85 5-amino-2-(1-terc-butil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

86 5-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

87 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

88 5-amino-2-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

89 5-amino-2-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

90 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)bencenosulfonamida

91 5-amino-2-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencenosulfonamida

92 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-bencenosulfonamida

93 5-amino-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)bencenosulfonamida

94 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]bencenosulfonamida

95 4-[4-(4-amino-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

97 5-bromo-2-cloro-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

98 2-cloro-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]piridina-3-sulfonamida

99 2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenil-metilideno)amino]piridina-3-sulfonamida

100 5-amino-2-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

101 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

102 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

103 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-[(difenilmetilideno)amino]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida

104 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-5'-(trifluorometil)-2,3'-bipiridina-3-sulfonamida

105 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetamida

106 5-amino-2-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]-bencenosulfonamida

107 2-[4-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]-N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-bencenosulfonamida

108 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

109 5-amino-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

110 5-amino-2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-N-[(dimetilamino)metilideno]piridina-3-sulfonamida

111 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)piridina-3-sulfonamida

112 5-amino-N-[(dimetilamino)metilideno]-2-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-piridina-3-sulfonamida

113 1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-sulfamoilfenil)-1H-pirazolo-4-carboxilato de metilo

114 N-(4-bromo-3-sulfamoilfenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

115 N-(4-bromo-3-{[(dimetilamino)metilideno]sulfamoil}fenil)-2-(2-clorofenil)acetamida

116 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il]bencenosulfonamida

117 N-[(dimetilamino)metilideno]-5-nitro-2-[4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]bencenosulfonamida

118 2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

119 5-amino-2-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)bencenosulfonamida

120 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazolo-4-carboxilato de etilo

121 ácido 1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazolo-4-carboxílico

122 (1-{2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-nitrofenil}-1H-pirazol-4-il)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

123 [1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

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

125 N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-2,2-difluoroacetamida

126 N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoropropanamida

127 (±)-N-[1-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil)-1H-pirazol-4-il]-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanamida

128 2-(2-clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida (Mezcla de estereoisómeros)

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

130 N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-amina

131 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}bencenosulfonamida

132 2-(2-clorofenil)-N-(3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-{4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]-1H-pirazol-1-il}fenil)acetamida

133 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitrobencenosulfonamida

134 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(4-isopropil-1H-pirazol-1-il)fenil}acetamida

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

138 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida

139 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-1-il]fenil}acetamida

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

141 2-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

142 2-(2-clorofenil)-N-{4-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida

143 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol

144 N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitro-2-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]benceno-sulfonamida

145 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-[3-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]fenil}acetamida

146 2-(bencilsulfanil)-N'-(difluoroacetil)-4-nitrobenzohidrazida

147 2-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

148 2-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-nitrobencenosulfonamida

149 2-(2-clorofenil)-N-{4-[5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]fenil}acetamida

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

151 5-[2-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]-3-metil-1,2,4-oxadiazol

152 N-(2,4-dimetoxibencil)-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-nitrobencenosulfonamida

153 2-(2-clorofenil)-N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}acetamida

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

155 N-{3-[(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil]-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil}-2-(4-metilfenil)acetamida

156 3-(4-{[(2-clorofenil)acetil]amino}-2-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil)-1H-pirrolo-1-carboxilato de terc-butilo

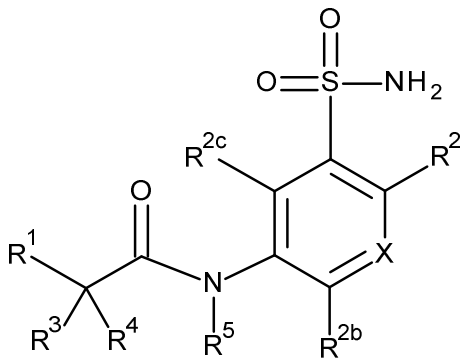
157 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida

158 2-(2-clorofenil)-N-[3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}-4-(1-metil-1H-pirrol-3-il)fenil]acetamida

159 2-(2-clorofenil)-N-[4-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3-{[(dimetilamino)metileno]sulfamoil}fenil]acetamida

RESUMEN

Sulfonamidas aromáticas sustituidas de la fórmula (I)



(I)

composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para elaborar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

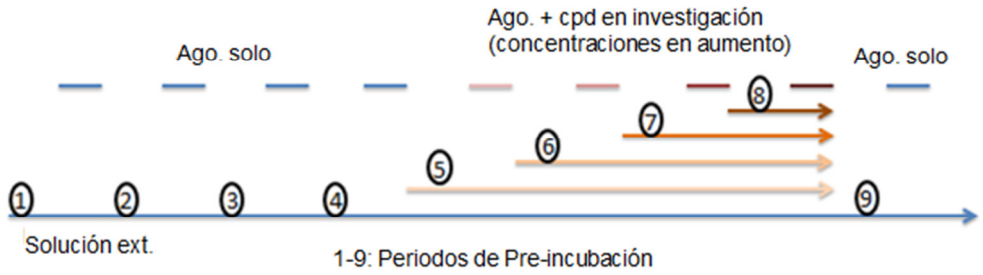


Figura 1

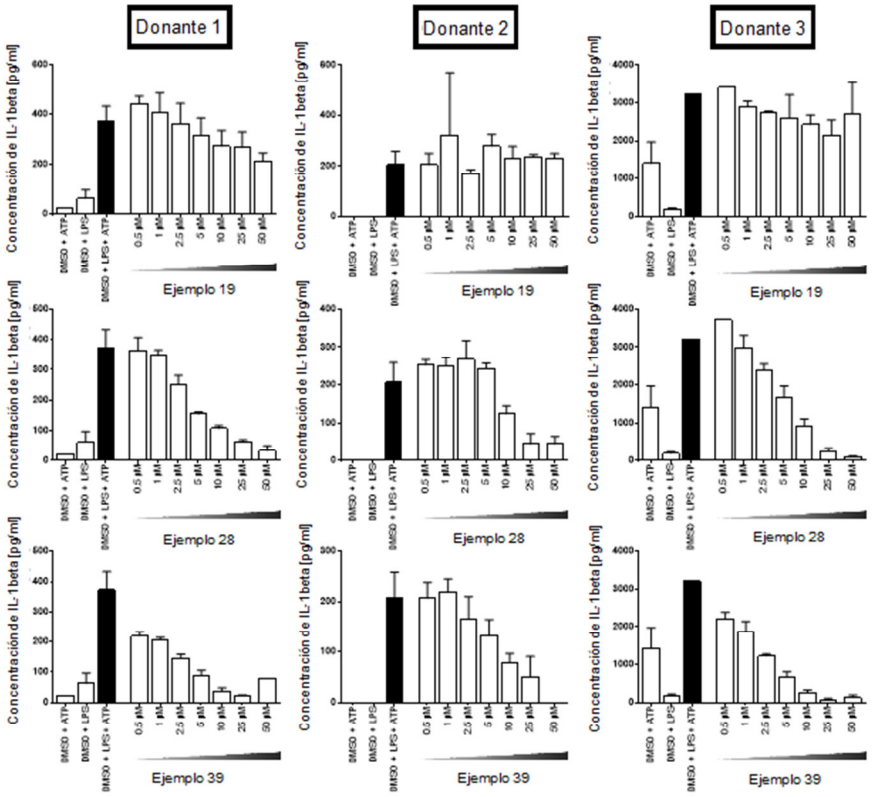


Figura 2a

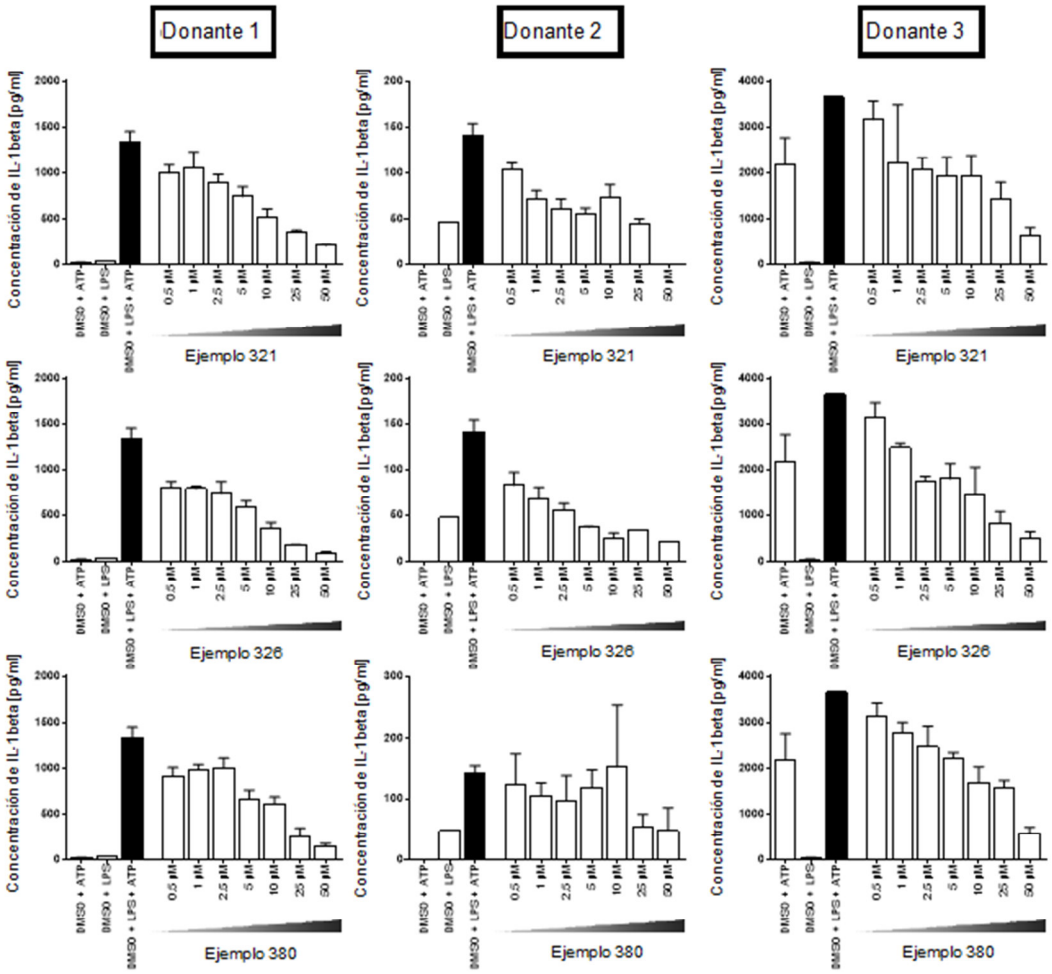

Donante 1
Donante 2
Donante 3
Concentración de IL-1beta [pg/ml]
DMSO + ATP
DMSO + LPS
DMSO + LPS + ATP
0.5 µM
1 µM
2.5 µM
5 µM
10 µM
25 µM
50 µM
Ejemplo 321
Ejemplo 326
Ejemplo 380

Figura 2b

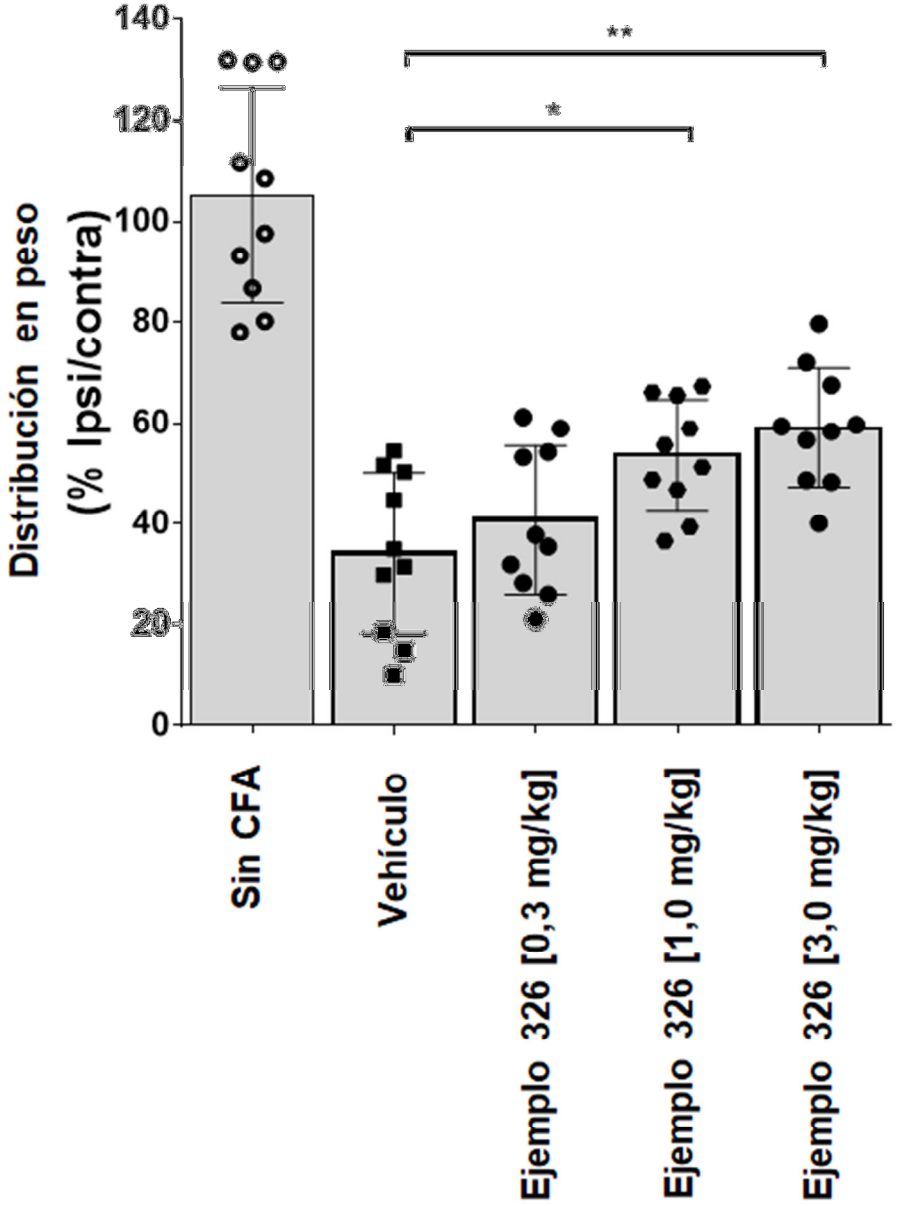

Distribución en peso
(% Ipsi/contra)
140
120
100
80
60
40
20
0
**
*
Sin CFA
Vehículo
Ejemplo 326 [0,3 mg/kg]
Ejemplo 326 [1,0 mg/kg]
Ejemplo 326 [3,0 mg/kg]

Figura 3

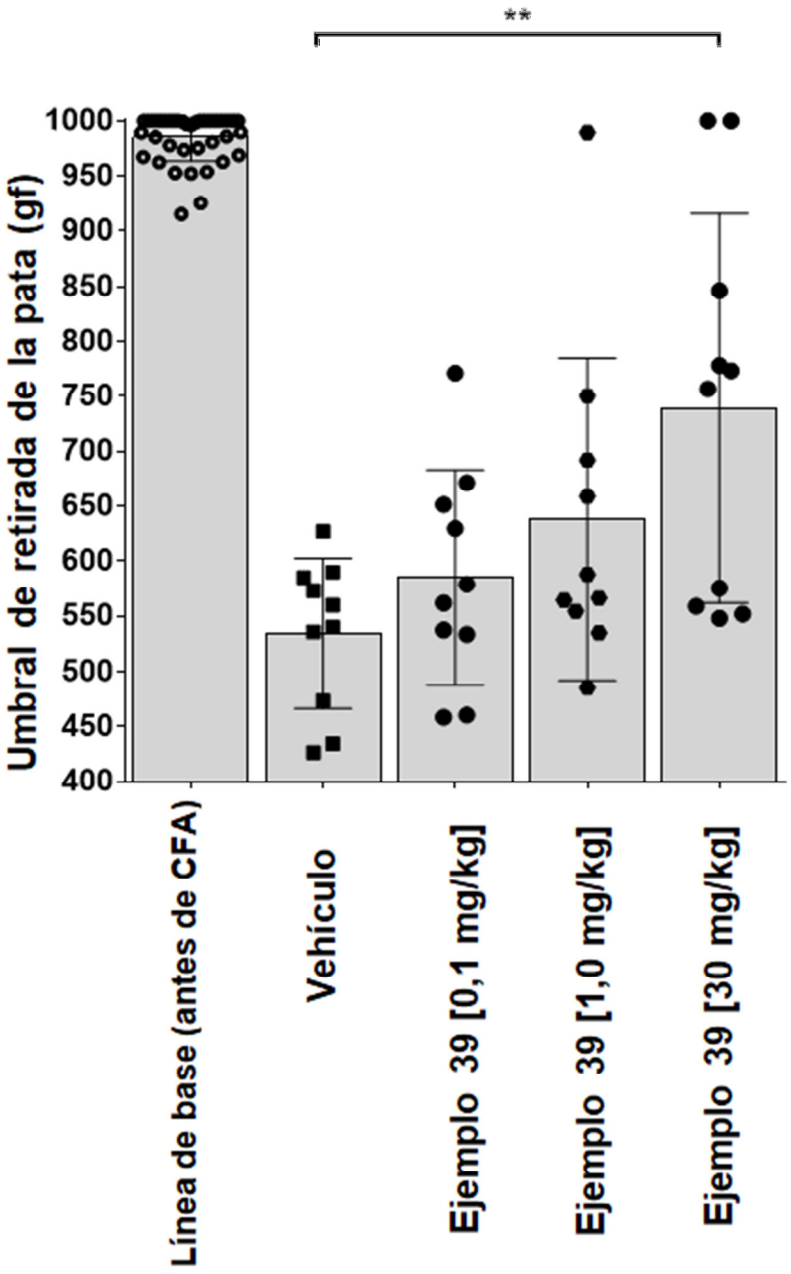

**
Umbral de retirada de la pata (gf)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
Línea de base (antes de CFA)
Vehículo
Ejemplo 39 [0,1 mg/kg]
Ejemplo 39 [1,0 mg/kg]
Ejemplo 39 [30 mg/kg]

Figura 4a

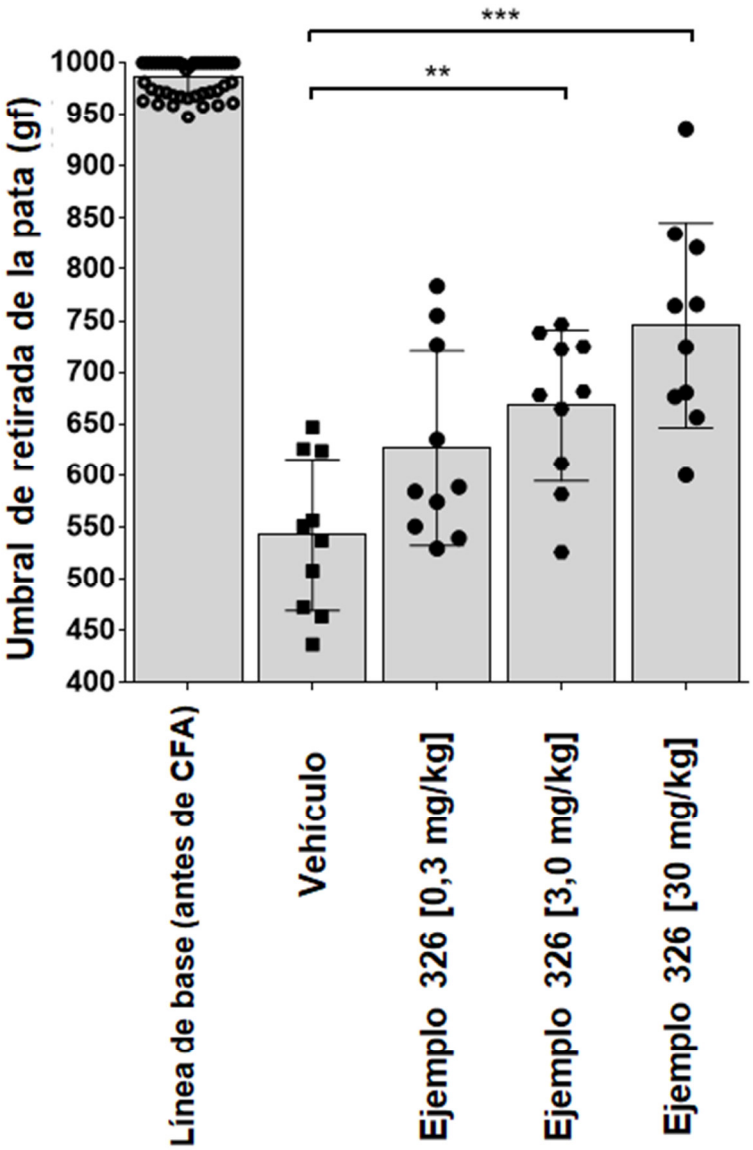

***
**
Umbral de retirada de la pata (gf)
1000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
Línea de base (antes de CFA)
Vehículo
Ejemplo 326 [0,3 mg/kg]
Ejemplo 326 [3,0 mg/kg]
Ejemplo 326 [30 mg/kg]

Figura 4b

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, WERNER,Stefan

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-2	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, MESCH,Stefanie

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-3	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-3(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, CLEVE,Arwed

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-4	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-4(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, BRÄUER,Nico

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-5	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-5(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, HERBERT,Simon Anthony

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-6	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-6(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, KOCH,Markus

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-7	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-7(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, DAHLLÖF,Henrik

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-8	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-8(ii)		BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled as employer of the inventor, OSMERS,Maren

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-9	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-9(ii)		Evotec AG is entitled as employer of the inventor, HARDAKER,Elizabeth

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-10	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-10 (ii)		Bayer CropScience Aktiengesellschaft is entitled as employer of the inventor, LISHCHYNSKYI,Anton

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-11	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-11 (iii)		an agreement between BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT and BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT, dated 30 October 2015 (30.10.2015)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-2-12	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-12 (iii)		an agreement between BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT and EVOTEC AG, dated 01 October 2012 (01.10.2012)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2017/059882	26.04.2017	03.05.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D213/85 C07D231/12 C07D231/14 C07D231/16 C07D231/18 C07D233/16 C07D233/61 C07D233/64 C07D233/68 C07D401/04 C07D235/06 C07C311/40 C07D403/04 C07D237/08 C07D405/04 C07D239/26

Applicant
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Gutke, Hans-Jürgen Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2017/059882

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-25
	No:	Claims	26
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Item IV

1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2016/198374 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]) 15 December 2016 (2016-12-15)

D2 WO 2015/005467 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO [JP]; UNIV KYUSHU [JP]) 15 January 2015 (2015-01-15)

2 **Unity of Invention**

2.1 The present application lacks unity of invention since its subject-matter relates not to one, but to 2 inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT. The claims and inventions to which the separate inventions relate are grouped as follows (in the order as mentioned in the claims):

1. claims: 1-25(completely); 26(partially)

   compounds of formula I, and intermediates with a sulfonamide

2. claim: 26(partially)

   remote intermediates carrying no sulfonamide, for instance compounds 45 and 66 of claim 26

2.2 The present application relates to compounds of formula I and their medical use, and to certain intermediates for making the compounds of formula I. Present claim 26 (which is regarded as a mere compound claim with no use limitation) contains intermediates which are far remote from the final products and which do not possess the characteristic features of the compounds of formula I, namely the sulfonamide, the carbamoyl group, and the ring R2 which are regarded as the essential structural element.

2.3 In the light of International application 2015/0054 the objective problem underlying inventions 1 and 2 is seen in the provision of alternative compounds which are ligands of P2X4, and/or of compounds useful as intermediates for the production of them.

2.4 The contribution which has been made for invention 1 is seen in:

2.5 (a) provision of compounds and intermediates which are characterised by a sulfonamide moiety instead of the naphthodiazepin of the prior art.

2.6 The contribution which has been made for invention 2 is seen in:

2.7 (b) provision of intermediates which only have a **precursor** of the sulfonamide group

One requirement of unity of invention between final products and intermediates is that (cf. the PCT guidelines, part III, chapter 10.18):

"(A) (1) the basic chemical structures of the intermediate and the final products are the same, or (2) the chemical structures of the two products are technically closely interrelated, the intermediate incorporating an essential structural element into the final product, and

(B) the intermediate and final products are technically interrelated, this meaning that the final product is manufactured directly from the intermediate or is separated from it by a small number of intermediates all containing the same essential structural element."

2.8 These requirements are not met since the compounds of invention 2 share neither the sulfonamide, nor the carbamoyl group, nor the ring R2 with the final compounds and are many steps away from the final compounds. The compounds of invention 2 are therefore to be regarded as a separate invention.

Item V

3 Claims 19-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

4 **Novelty (invention 1)**

4.1 D1 does not constitute prior art under Rule 33.1(a) and (b), but falls under the provisions of Rule 33.1(c) PCT.

4.2 D2 discloses compounds and their use as P2X4 agonists (cf. D2, claims 1 and 15). The compounds of D2 possess a naphthodiazepine group instead of the present sulfonamide and the ring R2. D2 is therefore not relevant for novelty.

5 **Inventive Step (invention 1)**

5.1 D2 is regarded as closest prior art. The objective problem is seen in the provision of alternative compounds which are P2X4 antagonists for the treatment of proliferative diseases and pain.

5.2 The applicant provides the compounds of formula I. For a representative number of specific compounds the applicant describe their ability to antagonize the P2X4 receptor in a cellular assay (cf. pages 579-596). The problem appears to have been solved. It is considered that the structural modification underlying the present solution of the problem, namely the exchange of the naphthodiazepine group of the prior art with the present sulfonamide and the ring R2 attached at the phenyl group, is in no way suggested by D2 and therefore not obvious. The requirements of inventive step appear to be fulfilled.

6 **Novelty (invention 2)**

6.1 The subject matter of invention 2 consists of certain intermediates of claim 26, namely intermediates which do not possess the sulfonamide group which is a characterizing feature of the compounds of invention 1. The intermediates of invention 2 correspond to intermediates 45, 65, 66, 67, 68, 130, 143, 146, 147, and 151.

6.2 These specific compounds have been found to be novel.

7 **Inventive Step (invention 2)**

7.1 The presently claimed compounds may be regarded as intermediates for the production of certain final products which have been found to be novel and inventive (cf. item "inventive step for invention 1). As such they may principally profit from inventive step of the final products as far as they are tailored for the production for the final products. However, intermediate 130 does not appear to be tailored for such a process, but is rather a decoration of such a final product, in other words introduces only a peripheral substituent. Consequently the requirements for inventive step appear to be fulfilled only for the intermediates 45, 65, 66, 67, 68, 143, 146, 147, and 151.

Item VI

8 D1 does not constitute prior art under Rule 33.1(a) and (b), but falls under the provisions of Rule 33.1(c) PCT. D1 discloses compounds and their use as P2X4 inhibitor (cf. D1, claims 1 and 21-23) which possess a group attached through an oxygen atom to the phenyl ring. In the present compounds this oxygen is missing. This oxygen is present also in the intermediary compounds of D1, contrary to the presently claimed intermediates. Since the present priority claim is valid D1 cannot become relevant for novelty and inventive step.

Item VIII

9 Claim 26, as far as its compounds fall under the scope of claim 24, should be made dependent from this claim.

10 The wording of claim 26 implies a use limitation. Such a limitation, however, applies only to compound for use in treating a medical condition.