

(11) Número de Publicação: **PT 1789390 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/40 (2011.01) **C07D 213/82** (2011.01)
C07D 409/12 (2011.01) **C07D 413/12** (2011.01)
C07D 401/14 (2011.01) **C07D 417/04** (2011.01)
C07D 417/12 (2011.01) **C07D 213/56** (2011.01)
C07D 213/38 (2011.01) **C07D 213/75** (2011.01)
C07D 401/12 (2011.01) **C07D 405/12** (2011.01)
C07D 213/81 (2011.01) **C07D 213/70** (2011.01)
C07F 9/142 (2011.01) **A61K 31/4418**
(2011.01)
A61K 31/4427 (2011.01) **A61P 35/00**
(2011.01)

(22) Data de pedido: **2005.09.02**

(30) Prioridade(s): **2004.09.02 US 607367 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.05.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.11.09**
028/2012

(73) Titular(es):

GENENTECH, INC.
1 DNA WAY SOUTH SAN FRANCISCO CA
94080-4990 US
CURIS, INC. US

(72) Inventor(es):

LIANG BAO US
GEORGETTE CASTANEDO US
JANET GUNZNER US
DANIEL SUTHERLIN US
MARK STANLEY US

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

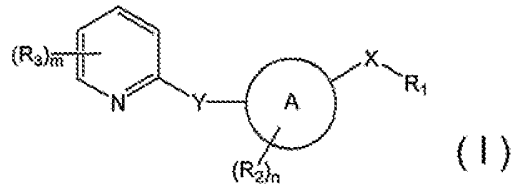
(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE PIRIDILO DA SINALIZAÇÃO DE HEDGEHOG**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PROPORCIONA NOVOS INIBIDORES DA SINALIZAÇÃO DE HEDGEHOG QUE SÃO ÚTEIS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DE MALIGNIDADES EM QUE OS COMPOSTOS TÊM A FÓRMULA GERAL I: EM QUE A, X, Y, R1, R2, R3, R4 E N SÃO COMO AQUI DESCRITOS.

RESUMO

"INIBIDORES DE PIRIDILO DA SINALIZAÇÃO DE HEDGEHOG"



A invenção proporciona novos inibidores da sinalização de hedgehog que são úteis como agentes terapêuticos para o tratamento de malignidades em que os compostos têm a fórmula geral I: em que A, X, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e n são como aqui descritos.

DESCRIÇÃO

"INIBIDORES DE PIRIDILO DA SINALIZAÇÃO DE HEDGEHOG"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos úteis para terapia e/ou profilaxia num mamífero, em particular a compostos de piridilo que inibem a via de sinalização de hedgehog e são úteis no tratamento de doenças hiperproliferativas e doenças mediadas por angiogênese.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A proteína hedgehog (Hh) foi identificada pela primeira vez em *Drosophila melanogaster* como um gene de polaridade segmentar envolvido na modelação embrionária (Nusslein-Vothard *et al.*, Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)). Mais tarde foram identificados três ortólogos da hedgehog de *Drosophila* (Sónica, Deserto e Indiana) que ocorrem em todos os vertebrados incluindo peixes, aves e mamíferos. A hedgehog deserto (DHh) é expressada principalmente nos testículos, no desenvolvimento embrionário em ratos e no roedor e humano adultos; a hedgehog indiana (IHh) está envolvida no desenvolvimento de osso durante a embriogénese e na formação de osso no adulto; e a hedgehog sónica (SHh) é expressada em níveis elevados na corda dorsal e placa de fundo de embriões de vertebrados em desenvolvimento. Ensaio de explante *in vitro* bem como a expressão ectópica de SHh em animais transgênicos mostraram que a SHh desempenha um papel chave na padronização do tubo neural (Echelard *et al.*, supra.; Ericson *et al.*, Cell 81: 747-56 (1995); Marti *et al.*, Nature 375: 322-5 (1995); Krauss *et al.*, Cell 75, 1432-44

(1993); Riddle *et al.*, Cell 75: 1401-16 (1993); Roelink *et al.*, Cell 81:445-55 (1995); Hynes *et al.*, Neuron 19: 15-26 (1997)). A Hh também desempenha um papel no desenvolvimento de membros (Krauss *et al.*, Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer *et al.*, Cell 79, 993-1003 (1994)), somitos (Fan e Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson *et al.*, Cell 79: 1165-73 (1994)), pulmões (Bellusci *et al.*, Develop. 124: 53-63 (1997) e pele (Oro *et al.*, Science 276: 817-21 (1997)). Do mesmo modo, as IHH e DHH estão envolvidas no desenvolvimento de osso, intestino e células germinais (Apelqvist *et al.*, Curr. Biol. 7: 801-4 (1997); Bellusci *et al.*, Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997); Bitgood *et al.*, Curr. Biol. 6: 298-304 (1996); Roberts *et al.*, Development 121: 3163-74 (1995)).

A SHH humana é sintetizada como uma proteína precursora de 45 kDa que após dissociação autocatalítica produz um fragmento N-terminal de 20 kDa que é responsável pela atividade de sinalização de hedgehog normal; e um fragmento C-terminal de 25 kDa que é responsável pela atividade de autoprocessamento na qual o fragmento N-terminal é conjugado com uma unidade de colesterol (Lee, J.J., *et al.* (1994) Science 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., *et al.* (1995), Mol. Cell Biol. 15, 2294-2303; Porter, J.A., *et al.* (1995) Nature 374, 363- 366). O fragmento N-terminal consiste dos resíduos de aminoácido 24-197 da sequência precursora de comprimento total, sequência essa que permanece associada à membrana através do colesterol na sua extremidade C-terminal (Porter, J.A., *et al.* (1996) Science 274, 255- 258; Porter, J.A., *et al.* (1995) Cell 86, 21-34). A conjugação com colesterol é responsável pela localização do sinal de hedgehog no tecido.

Na superfície celular, julga-se que o sinal Hh é retransmitido pela proteína Patched (Ptc) de 12 domínios transmembranares (Hooper e Scott, *Cell* 59: 751-65 (1989); Nakano *et al.*, *Nature* 341: 508-13 (1989)) e o recetor Smoothened (Smo) tipo acoplado a proteína G (Alcedo *et al.*, *Cell* 86: 221-232 (1996); van den Heuvel e Ingham, *Nature* 382: 547-551 (1996)). A evidência genética e bioquímica apoiam um modelo de recetor em que a Ptc e o Smo fazem parte de um complexo recetor multicomponente (Chen e Struhl, *Cell* 87: 553-63 (1996); Marigo *et al.*, *Nature* 384: 176-9 (1996); Stone *et al.*, *Nature* 384: 129-34 (1996)). Após ligação da Hh à Ptc, o efeito inibidor normal da Ptc no Smo é atenuado, permitindo que o Smo transduza o sinal de Hh através da membrana do plasma. No entanto, o mecanismo exato pelo qual a Ptc controla a atividade do Smo ainda tem que ser esclarecido.

A cascata de sinalização iniciada pelo Smo resulta na ativação de fatores de transcrição Gli que se translocam para o núcleo onde controlam a transcrição de genes alvos. Foi demonstrado que o Gli influencia a transcrição dos inibidores da via de Hh tais como Ptc e Hipl numa ansa de retroalimentação negativa indicando que é necessário um controlo apertado da atividade da via de Hh para a diferenciação celular e a formação de órgãos apropriadas. A ativação descontrolada da via de sinalização de Hh está associada a malignidades em particular às do cérebro, pele e músculo bem como à angiogénese. Uma explicação para isto é que foi demonstrado que a via de Hh regula a proliferação celular em adultos por ativação de genes envolvidos na progressão do ciclo celular tal como a ciclina D que está envolvida na transição G1-S. Igualmente, a SHh bloqueia a paragem do ciclo celular mediada por p21, um inibidor de cinases dependentes de ciclina. A sinalização de Hh está

ainda implicada no cancro através da indução de componentes da via EGFR (EGF, Her2) envolvidos na proliferação bem como componentes das vias PDGF (PDGF α) e VEGF envolvidas na angiogénese. Mutações de perda de função no gene de Ptc foram identificados em doentes com a síndrome do nevo basocelular (BSNC), uma doença hereditária caracterizada por múltiplos carcinomas basocelulares (BCCs). Mutações disfuncionais do gene Ptc também têm sido associadas a uma grande percentagem de tumores de carcinomas basocelulares esporádicos (Chidambaram *et al.*, Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani *et al.*, Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn *et al.*, Cell 85: 841-51 (1996); Johnson *et al.*, Science 272: 1668-71 (1996); Uden *et al.*, Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking *et al.*, Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). Julga-se que a perda da função de Ptc origina uma sinalização de Smo descontrolada no carcinoma basocelular. Analogamente, foram identificadas mutações ativadoras de Smo em tumores BCC esporádicos (Xie *et al.*, Nature 391: 90-2 (1998)), o que acentua o papel do Smo como a subunidade de sinalização no complexo recetor para a SHh.

A WO-A -2003 068747 divulga derivados de nicotinamida como sendo inibidores da p38-cinase e são úteis no tratamento de condições ou estados patológicos mediados pela atividade da p38-cinase ou mediados por citocinas produzidas pela atividade da p38.

A US-A-2002 198236 torna disponíveis métodos e reagentes para modular a proliferação ou diferenciação numa célula ou tecido compreendendo pôr em contacto a célula com um agonista de hedgehog. Os métodos e reagentes podem ser utilizados para corrigir ou inibir um estado de crescimento aberrante ou indesejado, por exemplo, antagonizando uma via

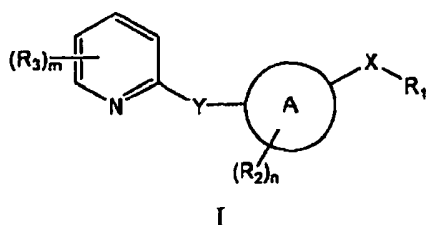
ptc normal ou agonizando a atividade da smoothed ou hedgehog.

Na WO-A-97 03967 são descritos compostos aromáticos substituídos e composições farmacêuticas compreendendo tais compostos bem como a sua utilização em terapia como inibidores de TNF e fosfodiesterase do AMP cíclico de tipo IV (PDE).

Foram investigados vários inibidores da sinalização de hedgehog tal como a Ciclopamina, um alcalóide natural que foi demonstrado parar o ciclo celular na G0-G1 e induzir a apoptose em SCLC. Julga-se que a Ciclopamina inibe o Smo ligando-se ao seu fascículo hepta-helicoidal. Foi demonstrado que a forskolina inibe a via de Hh a jusante do Smo ativando a proteína-quinase A (PKA), a qual mantém os fatores de transcrição Gli inativos. Apesar dos avanços com estes e outros compostos, permanece uma necessidade de inibidores potentes da via de sinalização de hedgehog.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspeto da presente invenção são proporcionados novos inibidores de hedgehog possuindo a fórmula geral (I)



em que A, X, Y, R₁, R₂, R₃, m e n são definidos como na reivindicação 1, e seus sais e solvatos.

Noutro aspeto da invenção são proporcionadas composições compreendendo compostos de fórmula I e um veículo, diluente ou excipiente.

Noutro aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro num mamífero.

Noutro aspeto da invenção é proporcionada a utilização de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento para inibir a sinalização de hedgehog numa célula bem como para o tratamento de uma doença ou condição associada à sinalização de hedgehog num mamífero.

Noutro aspeto da invenção são proporcionados processos para preparar compostos da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

"Acilo" significa um substituinte contendo carbonilo representado pela fórmula $-C(O)-R$ em que R é H, alquilo, um carbociclo, um heterociclo, alquilo substituído com carbociclo ou alquilo substituído com heterociclo em que o alquilo, alcoxilo, carbociclo e heterociclo são como aqui definidos. Os grupos acilo incluem alcanoílo (por exemplo acetilo), aroílo (por exemplo benzoílo) e heteroaróílo.

"Alquilo" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado (isto é, alcenilo, alcinilo), ramificado ou não ramificado, possuindo até 12 átomos de carbono salvo especificação em contrário. Quando utilizado como parte de outro termo, por exemplo "alquilamino", a porção alquilo é preferencialmente uma cadeia de hidrocarboneto saturado, contudo inclui também cadeias

carbonadas de hidrocarboneto insaturado tais como "alcenilamino" e "alcinilamino". "Alquilfosfinato" significa um grupo $-P(O)R$ -alquilo em que R é H, alquilo; carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo. Exemplos de grupos alquilo preferidos incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metil-hexilo e semelhantes. Os termos "alquilo inferior" "alquilo C_1-C_4 " e "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" são sinónimos e utilizados indistintamente para significar metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, sec-butilo ou t-butilo. A menos que especificado, os grupos alquilo substituídos podem conter um (preferencialmente), dois, três ou quatro substituintes que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos dos grupos alquilo substituídos acima incluem, mas não se limitam a; cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloxicarbonilmetilo, aliloxicarbonilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, t-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, iodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxi-hexilo, 2,4-dicloro(n-butilo), 2-amino(iso-propilo), 2-carbamoiloxietilo e semelhantes. O grupo alquilo também pode estar substituído com um grupo carbociclo. Os exemplos incluem os grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo e ciclo-hexilmetilo, bem como os grupos correspondentes de -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Os alquilos substituídos preferidos são metilos substituídos por exemplo um grupo metilo substituído com os mesmos substituintes que o grupo "alquilo C_n-C_m substituído". Os exemplos do grupo metilo substituído incluem grupos tais como hidroximetilo,

protegido hidroximetilo (por exemplo tetra-hidropiraniioximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo e iodometilo.

"Amidina" ou "amidino" significa o grupo $-C(NH)-NRR$ em que cada R é independentemente H, OH, alquilo, alcoxilo, um carbociclo, um heterociclo, um alquilo substituído com carbociclo ou um alquilo substituído com heterociclo; ou ambos os grupos R formam em conjunto um heterociclo. Uma amidina preferida é o grupo $-C(NH)-NH_2$.

"Amino" denota aminas primárias (isto é, $-NH_2$), secundárias (isto é, $-NRH$) e terciárias (isto é, $-NRR$) em que R é independentemente alquilo, um carbociclo (por exemplo arilo), um heterociclo (por exemplo heteroarilo), alquilo substituído com carbociclo (por exemplo benzilo) ou um alquilo substituído com heterociclo ou alternativamente dois grupos R em conjunto com o átomo de azoto do qual dependem formam um heterociclo. Aminas secundárias e terciárias particulares são alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina e diaralquilamina. Aminas secundárias e terciárias particulares são metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, benzilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina e diisopropilamina.

"Grupo de proteção de amino" como aqui utilizado refere-se a um derivado dos grupos geralmente utilizados para bloquear ou proteger um grupo amino enquanto se realizam reações noutros grupos funcionais do composto. Exemplos de tais grupos de proteção incluem carbamatos, amidas, grupos alquilo e arilo, iminas, bem como muitos derivados de N-heteroátomo que podem ser removidos para regenerar o grupo

amina desejado. Os grupos de proteção de amino preferidos são Boc, Fmoc e Cbz. Outros exemplos destes grupos encontram-se em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G.W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. O termo "amino protegido" refere-se a um grupo amino substituído com um dos grupos de proteção de amino acima.

"Arilo" quando utilizado sozinho ou como parte de outro termo significa um grupo carbocíclico aromático fundido ou não fundido possuindo o número de átomos de carbono designados ou, se não houver qualquer número designado, até 14 átomos de carbono. Os grupos arilo incluem fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo e semelhantes (ver, por exemplo, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Quadro 7-2 [1985]). Numa forma de realização particular o arilo pode ser fenilo. Fenilo substituído ou arilo substituído denota um grupo fenilo ou grupo arilo substituído com um, dois, três, quatro ou cinco, tais como 1-2, 1-3 ou 1-4 substituintes escolhidos, salvo especificação em contrário, de halogéneo (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo (por exemplo, alquilo C₁-C₆), alcoxilo (por exemplo, alcoxilo C₁-C₆), benziloxilo, carboxilo, carboxilo protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, heterociclilo, arilo ou outro grupos especificado. Um ou mais grupos metino (CH) e/ou

metileno (CH₂) nestes substituintes podem estar por sua vez substituídos com um grupo semelhante como aqueles denotados acima. Exemplos do termo "fenilo substituído" inclui mas não se limita a um grupo mono- ou di(halo)fenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo e semelhantes; um grupo mono- ou di(hidroxi)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-di-hidroxifenilo, os seus derivados com o hidroxilo protegido e semelhantes; um grupo nitrofenilo tal como 3- ou 4-nitrofenilo; um grupo cianofenilo, por exemplo, 4-cianofenilo; um grupo mono- ou di(alquil inferior)fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(iso-propil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo e semelhantes; um grupo mono ou di(alcoxi)fenilo, por exemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benziloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-fenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(t-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo e semelhantes; 3- ou 4-trifluorometilfenilo; um grupo mono- ou dicarboxifenilo ou (carboxi protegido)fenilo como 4-carboxifenilo; um mono- ou di(hidroximetil)fenilo ou (hidroximetil protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetil protegido)fenilo ou 3,4-di(hidroximetil)fenilo; um mono- ou di(aminometil)fenilo ou (aminometil protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo ou 2,4-(aminometil protegido)fenilo; ou um mono- ou di(N-(metilsulfonilamino))fenilo tal como 3-(N-(metilsulfonilamino))fenilo. Igualmente, o termo "fenilo substituído" representa grupos fenilo dissubstituídos em que os substituintes são diferentes, por exemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-

nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo e semelhantes, bem como grupos fenilo trissubstituídos em que os substituintes são diferentes, por exemplo 3-metoxi-4-benziloxi-6-metilsulfonilamino, 3-metoxi-4-benziloxi-6-fenilsulfonilamino, e grupos fenilo tetrassubstituídos em que os substituintes são diferentes tal como 3-metoxi-4-benziloxi-5-metil-6-fenilsulfonilamino. Os grupos fenilo substituídos incluem os grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benziloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benziloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benziloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benziloxi-6-metilsulfonilaminofenilo. Os anéis arilo fundidos também podem estar substituídos com qualquer um (por exemplo 1, 2 ou 3) dos substituintes aqui especificados do mesmo modo que os grupos alquilo substituídos.

"Carbamoílo" significa um substituinte contendo aminocarbonilo representado pela fórmula $C(O)N(R)_2$ em que R é H, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, um carbociclo, um heterociclo, alquilo ou alcoxilo substituído com carbociclo, ou alquilo ou alcoxilo substituído com heterociclo em que o alquilo, alcoxilo, carbociclo e heterociclo são como aqui definidos. Os grupos carbamoílo incluem alquilaminocarbonilo (por exemplo etilaminocarbonilo, Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por exemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por exemplo benzoilaminocarbonilo) um heterocicloaminocarbonilo (por exemplo piperizinilaminocarbonilo) e, em particular, um heteroarilaminocarbonilo (por exemplo piridilaminocarbonilo).

"Carbociclilo", "carbocíclico", "carbociclo" e "carbociclo" sozinho e quando utilizado como uma unidade num grupo complexo tal como um grupo carbocicloalquilo, refere-se a um anel alifático mono-, bi- ou tricíclico possuindo 3 a 14 átomos de carbono e preferencialmente 3 a 7 átomos de carbono, o qual pode ser saturado ou insaturado, aromático ou não aromático. Os grupos carbocíclicos saturados preferidos incluem os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo e são mais preferidos os ciclopropilo e ciclo-hexilo e é muito preferido o ciclo-hexilo. Os carbociclos insaturados preferidos são aromáticos por exemplo grupos arilo como anteriormente definidos, sendo muito preferido o fenilo. Os termos "carbociclilo substituído", "carbociclo substituído" e "carbociclo substituído" significam, salvo especificação em contrário, aqueles grupos substituídos com os mesmos substituintes que o grupo "alquilo substituído".

"Grupo de proteção de carboxilo" como aqui utilizado refere-se a um dos derivados éster do grupo ácido carboxílico geralmente utilizados para bloquear ou proteger o grupo ácido carboxílico enquanto se realizam reações noutros grupos funcionais do composto. Exemplos de tais grupos de proteção de ácido carboxílico incluem 4-nitrobenzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, 2,4-dimetoxibenzilo, 2,4,6-trimetoxibenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, pentametilbenzilo, 3,4-metilenodioxibenzilo, benzidrilo, 4,4'-dimetoxibenzidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzidrilo, alquilo tal como t-butilo ou t-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butyl)metilsilil)etilo, p-toluenossulfoniletilo, 4-

nitrobenzilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo e unidades semelhantes. A espécie de grupo de proteção de carboxilo utilizada não é crítica desde que o ácido carboxílico derivatizado seja estável nas condições da(s) reação/reações subsequente(s) noutras posições da molécula e possa ser removido na altura apropriada sem destruir o remanescente da molécula. Em particular, é importante não submeter uma molécula com carboxilo protegido a bases nucleófilas fortes, tais como hidróxido de lítio ou NaOH, ou a condições redutivas que utilizem hidretos de metal muito ativados tal como LiAlH_4 . (Estas condições de remoção severas devem também ser evitadas quando se removem grupos de proteção de amino e grupos de proteção de hidroxilo, discutidos abaixo.) Os grupos de proteção de ácido carboxílico preferidos são os grupos alquilo (por exemplo metilo, etilo, t-butilo), alilo, benzilo e p-nitrobenzilo. Grupos de proteção de carboxilo semelhantes utilizados nas técnicas de cefalosporina, penicilina e péptidos também podem ser utilizados para proteger substituintes grupo carboxilo. Outros exemplos destes grupos encontram-se em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"; 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, capítulo 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Capítulo 5. O termo "carboxilo protegido" refere-se a um grupo carboxilo substituído com um dos grupos de proteção de carboxilo acima.

"Guanidina" significa o grupo $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NHR}$ em que R é H, alquilo, um carbociclo, um heterociclo, um alquilo

substituído com carbociclo ou um alquilo substituído com heterociclo. Um grupo guanidina particular é -NH-C(NH)-NH_2 .

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterociclilo" ou "heterociclo" sozinho e quando utilizado como uma unidade num grupo complexo tal como num grupo heterocicloalquilo, são utilizados indistintamente e referem-se a qualquer anel mono-, bi- ou tricíclico, saturado ou insaturado, aromático (heteroarilo) ou não aromático possuindo o número de átomos designados, geralmente desde 5 até cerca de 14 átomos endocíclicos, em que os átomos endocíclicos são carbono e pelo menos um heteroátomo (azoto, enxofre ou oxigénio) e preferencialmente 1 a 4 heteroátomos. "Heterociclossulfonilo" significa um grupo $\text{-SO}_2\text{-heterociclo}$; "heterociclossulfinilo" significa um grupo -SO-heterociclo . Tipicamente, um anel de 5 membros tem 0 a 2 ligações duplas e um anel de 6 ou 7 membros tem 0 a 3 ligações duplas e os heteroátomos de azoto ou enxofre podem estar opcionalmente oxidados (por exemplo SO , SO_2), e qualquer heteroátomo de azoto pode estar opcionalmente quaternizado. Os heterociclos não aromáticos preferidos incluem morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, 2,3-di-hidrofuranilo, 2H-piranilo, tetra-hidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetra-hidrotietanilo, aziridinilo, azetidínilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilo e piperidinilo. Um grupo "heterocicloalquilo" é um grupo heterociclo como definido acima ligado covalentemente a um grupo alquilo como definido acima. Os heterociclos de 5 membros contendo um átomo de enxofre ou oxigénio e um a três átomos de azoto preferidos incluem tiazolilo, em particular tiazol-2-ilo e N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, em particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo e 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo,

preferencialmente oxazol-2-ilo e oxadiazolilo, tais como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo e 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Os heterociclos de anel de 5 membros contendo 2 a 4 átomos de azoto preferidos incluem imidazolilo, preferencialmente imidazol-2-ilo; triazolilo, preferencialmente 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, e tetrazolilo, preferencialmente 1H-tetrazol-5-ilo. Os heterociclos de 5 membros benzo-fundidos preferidos são benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo e benzimidazol-2-ilo. Os heterociclos de 6 membros preferidos contêm um a três átomos de azoto e opcionalmente um átomo de enxofre ou oxigênio, por exemplo piridilo, tais como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo e pirid-4-ilo; pirimidilo, preferencialmente pirimid-2-ilo e pirimid-4-ilo; triazinilo, preferencialmente 1,3,4-triazin-2-ilo e 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, em particular piridazin-3-ilo e pirazinilo. Os N-óxidos de piridina e N-óxidos de piridazina e os grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo e 1,3,4-triazin-2-ilo são um grupo preferido. Substituintes para heterociclos opcionalmente substituídos e outros exemplos de sistemas de anel de 5 e 6 membros discutidos acima podem ser encontrados em W. Druckheimer *et al.*, Patente U.S. nº 4 278 793.

"Heteroarilo" sozinho e quando utilizado como uma unidade num grupo complexo tal como um grupo heteroaralquilo, refere-se a qualquer sistema de anel mono-, bi- ou tricíclico aromático possuindo o número de átomos designados, em que pelo menos um anel é um anel de 5, 6 ou 7 membros contendo de um a quatro heteroátomos selecionados do grupo de azoto, oxigênio e enxofre, e preferencialmente pelo menos um heteroátomo é azoto (*Lang's Handbook of Chemistry, supra*). Estão incluídos na definição quaisquer grupos bicíclicos em que qualquer um dos anéis heteroarilo

acima estão fundidos com um anel benzeno. São preferidos os heteroarilos em que o heteroátomo é azoto ou oxigênio. Os seguintes sistemas de anel são exemplos de grupos heteroarilo (quer substituído ou não substituído) denotados pelo termo "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetra-hidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo e purinilo, bem como derivados benzo-fundidos, por exemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Um grupo particularmente preferido de "heteroarilos" incluem: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal de sódio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, sal de sódio de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sódio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sódio de 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-1H-tetrazol-5-

ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetra-hidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetra-hidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal de sódio de 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal de sódio de 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo e 8-aminotetrazolo[1,5-b]-piridazin-6-ilo. Um grupo de "heteroarilos" alternativo inclui; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal de sódio de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sódio de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal de sódio de 1-(ácido metilsulfônico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetra-hidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetra-hidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, sal de sódio de 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-di-hidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo e 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.

"Grupo de proteção de hidroxilo" como aqui utilizado refere-se a um derivado do grupo hidroxilo geralmente

utilizado para bloquear ou proteger o grupo hidroxilo enquanto se realizam reações noutros grupos funcionais do composto. Exemplos de tais grupos de proteção incluem grupos tetra-hidropiranióxido, benzoílo, acetoxilo, carbamoilóxido, benzilo e éteres de sililo (por exemplo TBS, TBDPS). Outros exemplos destes grupos encontram-se em T. W. Greene e P.G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, capítulos 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Capítulo 5, e T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. O termo "hidroxilo protegido" refere-se a um grupo hidroxilo substituído com um dos grupos de proteção de hidroxilo acima.

"Sais farmacologicamente aceitáveis" incluem sais de adição de ácido e base. "Sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável" refere-se àqueles sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres e que não são biologicamente, ou de outro modo, indesejáveis, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico e semelhantes, e os ácidos orgânicos podem ser selecionados das classes de ácidos orgânicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfónicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutâmico, ácido antranílico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido

fenilacético, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido salicílico e semelhantes.

"Sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis" incluem aqueles derivados de bases inorgânicas tais como os sais de sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e semelhantes. São particularmente preferidos os sais de amónio, potássio, sódio, cálcio e magnésio. Os sais derivados de bases orgânicas, não tóxicas, farmacologicamente aceitáveis incluem os sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas naturais, amina cíclicas e resinas de troca iónica básicas, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, TEA, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclo-hexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperizina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina e semelhantes. As bases orgânicas, não tóxicas particularmente preferidas são as isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclo-hexilamina, colina e cafeína.

"Fosfinato" significa $-P(O)R-OR$ em que cada R é independentemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo. Os grupos fosfinato particulares são alquilfosfinato (isto é, $-P(O)R-O$ -alquilo), por exemplo $-P(O)Me-OEt$.

"Sulfamoílo" significa $-SO_2-N(R)_2$ em que cada R é independentemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo,

carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo. Os grupos sulfamoílo particulares são alquilsulfamoílo, por exemplo metilsulfamoílo ($-\text{SO}_2\text{-NEMe}$); arilsulfamoílo, por exemplo fenilsulfamoílo; aralquilsulfamoílo, por exemplo benzilsulfamoílo.

"Sulfinilo" significa um grupo $-\text{SO-R}$ em que R é alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo. Os grupos sulfinilo particulares são alquilsulfinilo (isto é, $-\text{SO-alquilo}$), por exemplo metilsulfinilo; arilsulfinilo (isto é, $-\text{SO-arilo}$) por exemplo fenilsulfinilo; aralquilsulfinilo, por exemplo benzilsulfinilo.

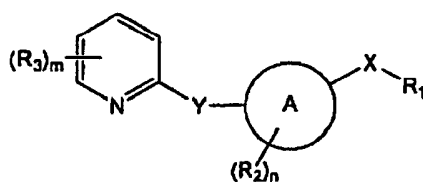
"Sulfonamida" significa $\text{NR-SO}_2\text{-R}$ em que cada R é independentemente H, alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo, um carbociclo ou um heterociclo. Os grupos sulfonamida particulares são alquilsulfonamida (por exemplo $\text{NH-SO}_2\text{-alquilo}$), por exemplo metilsulfonamida; arilsulfonamida (isto é, $-\text{NH-SO}_2\text{-arilo}$) por exemplo fenilsulfonamida; aralquilsulfonamida, por exemplo benzilsulfonamida.

"Sulfonilo," significa um grupo $-\text{SO}_2\text{-R}$ em que R é alquilo, carbociclo, heterociclo, carbocicloalquilo ou heterocicloalquilo. Os grupos sulfonilo particulares são alquilsulfonilo (isto é, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$), por exemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por exemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por exemplo benzilsulfonilo.

A frase "e seus sais e solvatos" como aqui utilizada significa que os compostos das invenções podem existir em uma ou numa mistura de formas de sais e solvatos. Por exemplo um composto da invenção pode estar substancialmente

puro numa forma de sal ou solvato particular ou, de outro modo, pode estar em misturas de duas ou mais formas de sal ou solvato.

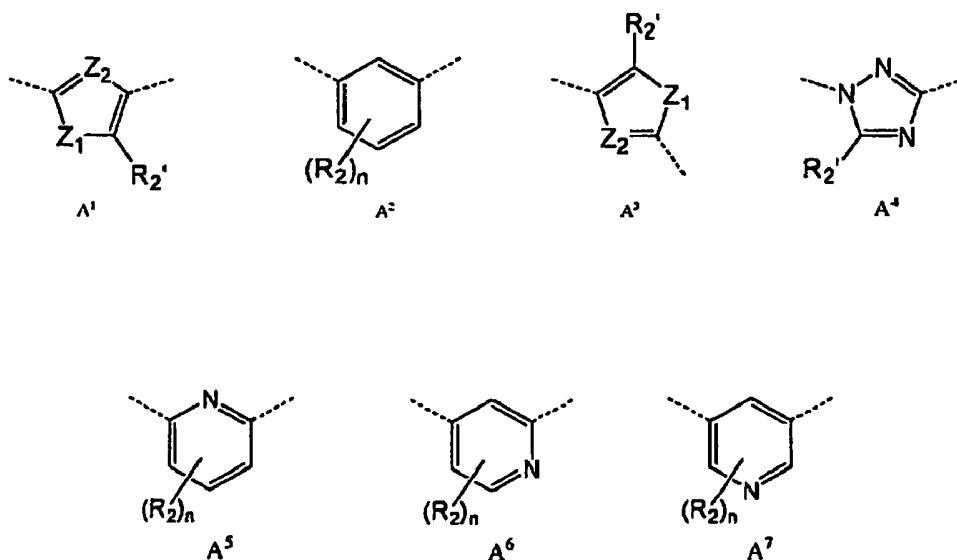
A presente invenção proporciona novos compostos possuindo a fórmula geral I:



I

em que A, X, Y, R₁, R₂ e R₃ são como aqui definidos.

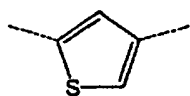
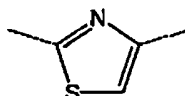
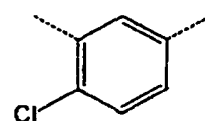
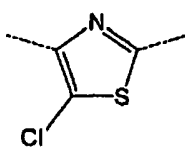
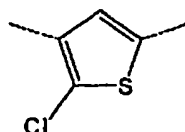
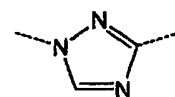
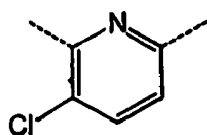
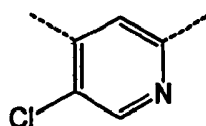
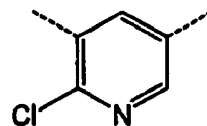
A é um anel selecionado do grupo consistindo de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ e A⁷:



em que Z₁ é O, S ou NR₅ em que R₅ é H ou alquilo; Z₂ é CH, CR₂, ou N; R₂ e R₂. é Cl; e n é 1. Numa forma de realização particular A é o anel de fórmula A¹. Numa forma de

realização particular, A é o anel de fórmula A^1 em que Z_1 é S e Z_2 é CH ou N. Noutra forma de realização, A é o anel de fórmula A^1 em que Z_1 é S e Z_2 é CH, isto é, tiofeno. Noutra forma de realização, A é o anel de fórmula A^1 em que Z_1 é S e Z_2 é N, isto é, tiazole. Numa forma de realização particular A é o anel A^2 . Noutra forma de realização particular A é o anel de fórmula A^3 . Numa forma de realização, A é um anel de fórmula A^3 em que Z_1 é S e Z_2 é N, isto é, um tiazole. Noutra forma de realização, A é um anel de fórmula A^3 em que Z_1 é S, Z_2 é N e R_2' é Cl. Noutra forma de realização, A é um anel de fórmula A^3 em que Z_1 é S, Z_2 é CH (isto é, tiofeno) e R_2' é Cl.

A é ainda o anel A^{1a} , A^{1b} , A^{2a} , A^{3a} , A^{3b} , A^{4a} , A^{5a} , A^{6a} , A^{7a} :

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

Numa forma de realização particular A é o anel de fórmula A^{1a} . Noutra forma de realização A é o anel de fórmula A^{1b} . Noutra forma de realização A é o anel de fórmula A^{2a} . Noutra forma de realização A é o anel de fórmula A^{3a} . Noutra forma de realização A é o anel de fórmula A^{3b} . Noutra forma de realização A é o anel de fórmula A^{4a} .

X é alquilenos, $NR_4C(O)$, $NR_4C(S)$, $N(C(O)R_1)C(O)$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $NR_4C(O)NH$, $NR_4C(S)NH$, $C(O)NR_4$, $C(S)NR_4$, NR_4PO ou $NR_4PO(OH)$ em que R_4 é H ou alquilo. Numa forma de realização particular X é $NR_4C(O)$, o qual forma uma ligação amida entre o anel A e R_1 . Noutra forma de realização, X é $NR_4C(S)$, o qual forma uma ligação tioamida entre o anel A e R_1 . Noutra forma de realização, X é $NR_4C(O)NH$, o qual forma uma ligação ureia entre o anel A e R_1 . Noutra forma de realização X é $NR_4C(S)NH$, o qual com NR_2 forma uma ligação tioureia entre o anel A e R_1 . Noutra forma de realização X é $N(C(O)R_1)C(O)$, isto é, um azoto com dois grupos $-C(O)R_1$ pendentes a partir do mesmo.

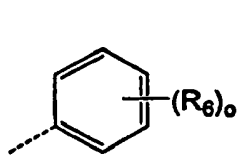
Y está ausente, ou é CHR_4 , O, S, SO, SO_2 ou NR_4 em que R_4 é como aqui definido. Numa forma de realização particular Y é CHR_4 . Numa forma de realização particular Y é NR_4 . Numa forma de realização particular Y é O. Numa forma de realização particular Y é S. Numa forma de realização particular Y é SO. Numa forma de realização particular Y é SO_2 . Noutra forma de realização Y está ausente, isto é, o anel A está diretamente ligado ao anel de piridilo na posição 2.

R_1 é selecionado do grupo consistindo de alquilo, um carbociclo ou um heterociclo cada um dos quais está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo (isto é, $=O$),

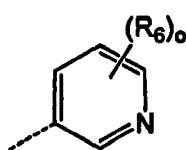
nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoílo, acilamino, sulfamoílo, sulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que o referido substituinte amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoílo, acilamino, sulfamoílo, sulfonamida, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com halogéneo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, ou um amino, alquilo, alcoxilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo.

Noutra forma de realização R_1 é selecionado do grupo consistindo de alquilo um carbociclo ou um heterociclo cada um dos quais está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo (isto é, $-\text{CONR}-\text{alquilo}$ em que R é H ou alquilo), alcanoilamina (isto é, $-\text{NRCO}-\text{alquilo}$ em que R é H ou alquilo), alquilsulfamoílo (isto é, $-\text{SO}_2\text{NR}-\text{alquilo}$ em que R é H ou alquilo), alquilsulfonamida (isto é, $-\text{NR}-\text{SO}_2-\text{alquilo}$ em que R é H ou alquilo), um carbociclo ou um heterociclo; em que o referido substituinte amino, alquilo, acilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com amino, halogéneo, hidroxilo, carbonilo, ou um carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo ou acilo.

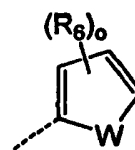
Numa forma de realização particular R_1 é um arilo ou heteroarilo opcionalmente substituído. Numa forma de realização particular R_1 é um grupo fenilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização particular R_1 é um grupo piridina opcionalmente substituído. Numa forma de realização particular R_1 é de fórmula IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, IIIi, IIj, IIk, IIIl, IIIm, IIIo ou IIIo:



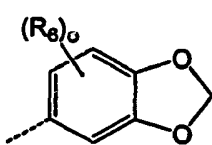
IIa



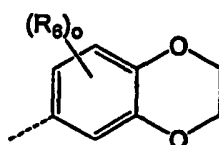
IIb



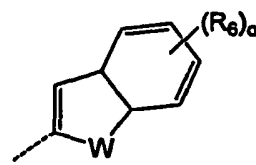
IIc



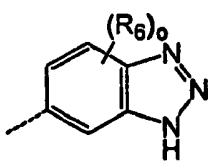
IId



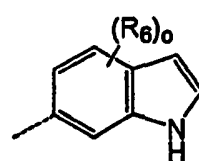
IIe



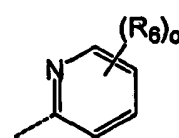
IIg



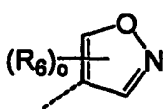
IIh



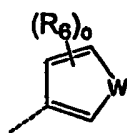
IIIi



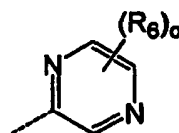
IIIj



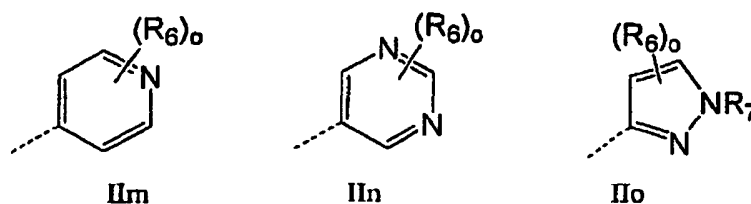
IIj



IIk



IIIl



em que W é O, S ou NR₇ em que R₇ é H, alquilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo em que os referidos alquilo, acilo, carbociclo e heterociclo estão, cada, opcionalmente substituídos com 1-3 amino, halogéneo, hidroxilo e haloalquilo; o é 0-3. Numa forma de realização particular W é S.

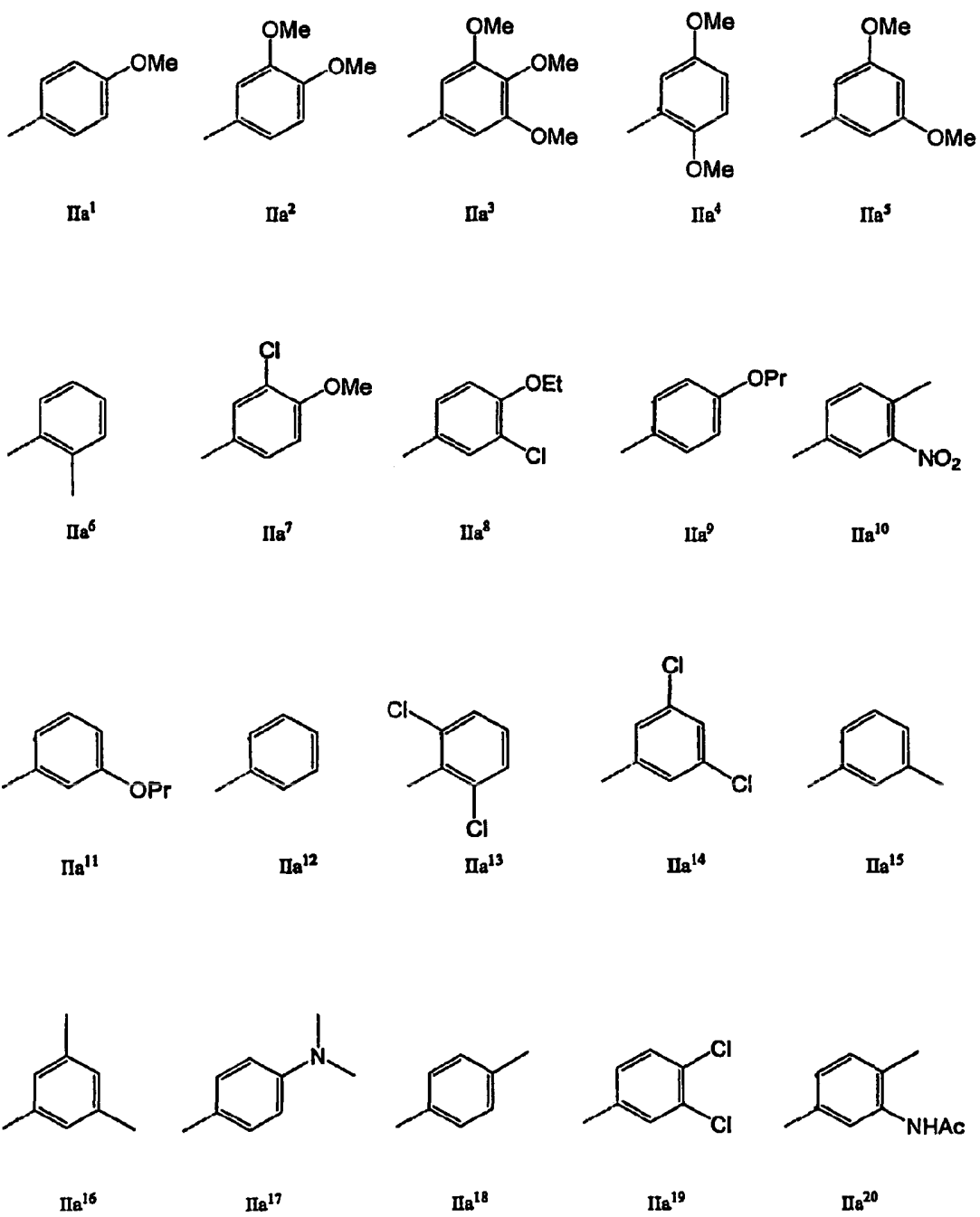
R₆ em cada circunstância é independentemente hidroxilo, halogéneo, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que o referido substituinte amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com amino, halogéneo, hidroxilo, carbonilo, ou um carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo ou acilo.

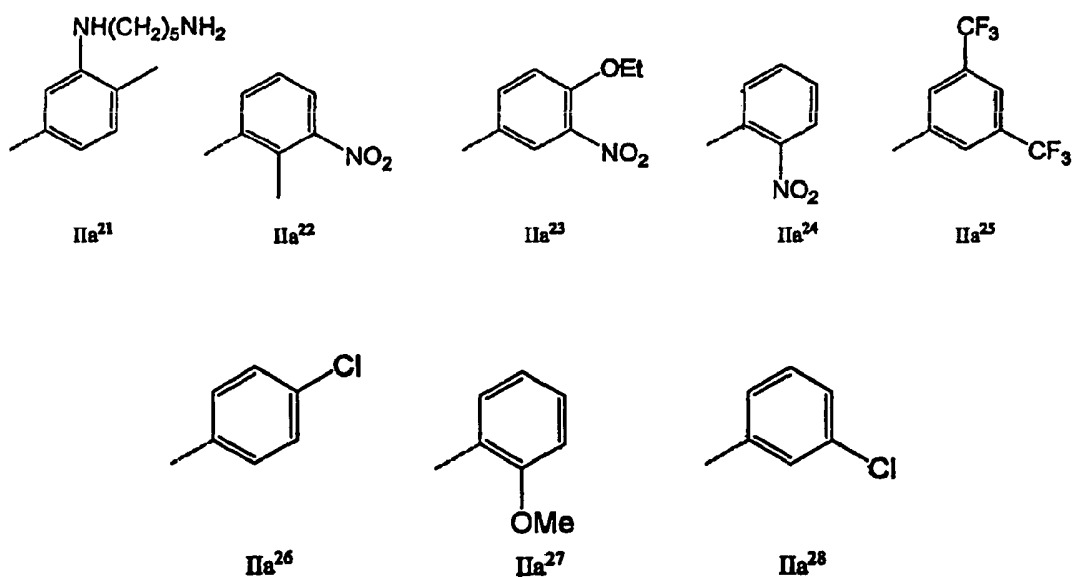
Numa forma de realização particular R₆ é independentemente, em cada circunstância, alquilo opcionalmente substituído (por exemplo metilo, trifluorometilo, dimetilaminometilo, piperidinilmetilo, morfolinometilo, tiomorfolinometilo); halogéneo (por exemplo cloro); alcoxilo (por exemplo metoxilo); carbonilo (por exemplo morfolinocarbonilo, acetilo); um heterociclo (por exemplo morfolino, N-metil-piperazin-4-ilo, N-acetil-piperazin-4-ilo, 1H-1,2,4-

triazote); alquilamino (por exemplo i-butilamino, benzilamino, hidroxietilamino, metoxietilamino, dimetilaminoetilamino, morfolinoetilamino, morfolinopropilamino, propilamino substituído com pirrolidin-2-ona, imidazole-etilamino, imidazole-propilamino); arilamino (por exemplo fenilamino); alquilcarbamoílo (por exemplo dimetilcarbamoílo, i-butilaminocarbonilo); alquilsulfamoílo (por exemplo propilaminossulfonilo, i-butilaminossulfonilo, dimetilaminossulfonilo, dimetilaminoetilo, hidroxietilaminossulfonilo, metoxietilaminossulfonilo, metoxipropilaminossulfonilo, metilsulfoniletilaminossulfonilo, imidazole-substituído propilaminossulfonilo, hidroxipropilaminossulfonilo, 2-hidroxipropilaminossulfonilo); ou sulfonilo (por exemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, aminossulfonilo, dimetilaminopropilsulfonilo, N-metil-piperazin-4-il-sulfonilo, morfolino-4-il-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo).

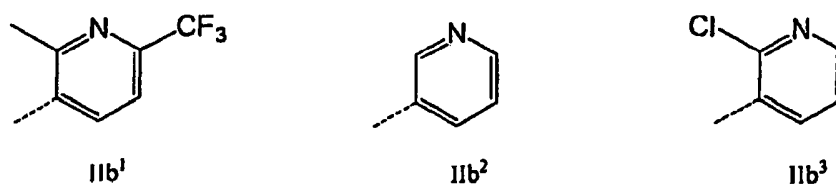
Numa forma de realização particular R_7 é H. Noutra forma de realização particular R_7 é acilo opcionalmente substituído. Noutra forma de realização particular R_7 é alquilo opcionalmente substituído (por exemplo metilo). Noutra forma de realização particular R_7 é acilo opcionalmente substituído (por exemplo acetilo, benzoílo). Noutra forma de realização particular R_7 é um grupo arilo opcionalmente substituído (por exemplo fenilo, benzilo).

Numa forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIa. Nessa forma de realização R_6 pode ser alcoxilo e o é 1, 2 ou 3. Os grupos IIa particulares são IIa¹ - IIa²⁸:



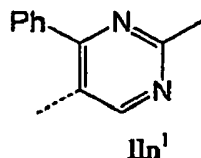


Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIb. Nessa forma de realização R_6 pode ser alquilo ou haloalquilo (por exemplo CF_3). Os grupos IIb particulares são IIb¹- IIb³:

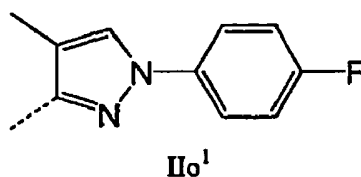


Numa forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIc. Nessa forma de realização W pode ser S e o é 0. Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IId. Nessa forma de realização o pode ser 0. Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIe. Nessa forma de realização o pode ser 0. Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIif. Nessa forma de realização o pode ser 0.

Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIn. Nessa forma de realização o pode ser 0 ou 2 e R_6 pode ser alquilo ou arilo. Numa forma de realização particular, o grupo IIn tem a fórmula IIn¹:



Noutra forma de realização particular R_1 é o grupo de fórmula IIo. Nessa forma de realização o pode ser 0 ou 2 e R_6 pode ser alquilo ou arilo. Numa forma de realização particular, o grupo IIo tem a fórmula IIo¹:

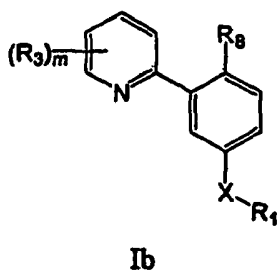


R_2 é Cl, n é 1.

R_3 é halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, um carbociclo ou um heterociclo em que cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo ou alcoxilo. Numa forma de realização particular R_3 é halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfureto de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, um carbociclo ou um heterociclo em que cada alquilo, acilo,

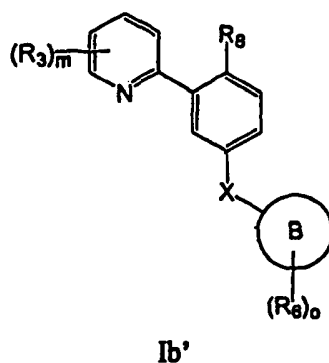
alcoxilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, sulfureto de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo ou alcoxilo; enquanto m é 0 a 3. Numa forma de realização particular, R_3 é halogéneo (por exemplo F), carboxilo ou alquilo opcionalmente substituído (por exemplo metilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo), alcoxicarbonilo (por exemplo metoxicarbonilo) ou carbamoílo (por exemplo dimetilaminocarbonilo). Numa forma de realização particular m é 0, isto é, R_3 está ausente. Noutra forma de realização particular m é 1-3.

Numa forma de realização particular, os compostos da invenção são representados pela fórmula geral Ib:



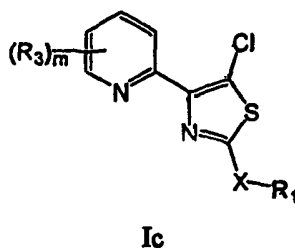
em que X , R_1 , R_3 e m são como aqui definidos e R_8 é halogéneo. Numa forma de realização, os compostos da invenção têm a fórmula geral Ib e X é NR_4CO . Noutra forma de realização, os compostos são de fórmula Ib e R_3 é H ou metilo.

Noutra forma de realização particular, os compostos da invenção são representados pela fórmula geral Ib':



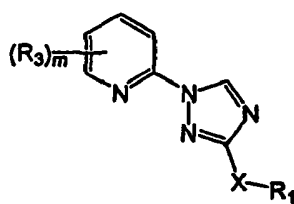
em que X, R₃, R₆, m e o são como aqui definidos; R₈ é um halogéneo; e anel B é um carbociclo ou heterociclo. Numa forma de realização particular R₈ é Cl. Numa forma de realização particular o anel B é fenilo ou piridilo. Numa forma de realização particular X é NR₄C(O) e R₄ é como aqui definido.

Noutra forma de realização particular, os compostos da invenção têm a fórmula geral Ic:



em que X, R₁, R₃ e m são como aqui definidos. Numa forma de realização, os compostos da invenção têm a fórmula geral Ib e X é NR₄CO. Numa outra forma de realização, os compostos são de fórmula Ic e R₃ é H ou metilo e m é 0 ou 1.

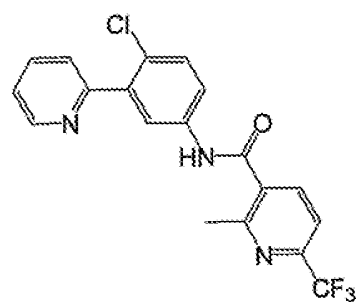
Noutra forma de realização particular, os compostos da invenção têm a fórmula geral Id:

**Id**

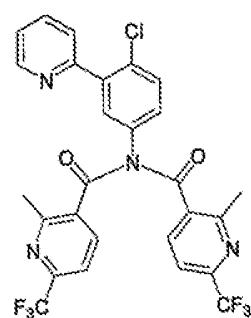
em que X, R_1 , R_3 e m são como aqui definidos. Numa forma de realização, os compostos da invenção têm a fórmula geral Ib e X é NR_4CO . Numa outra forma de realização, os compostos são de fórmula Id e R_3 é H, Cl ou trifluorometilo e m é 0 ou 1.

Os compostos particulares da invenção incluem, mas não se limitam aos seguintes:

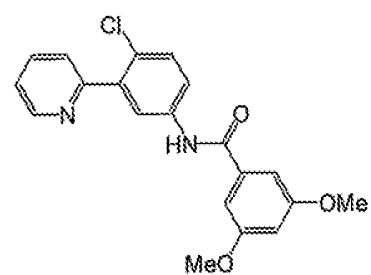
1



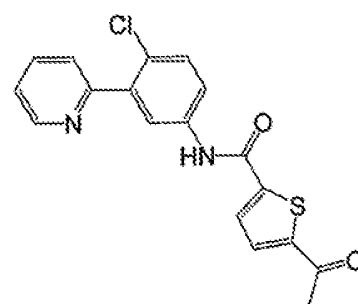
2



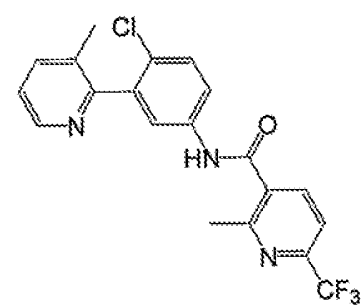
3



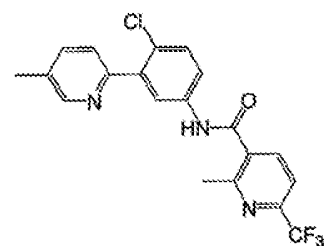
4



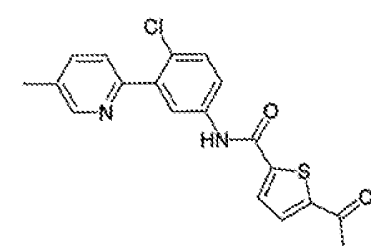
5



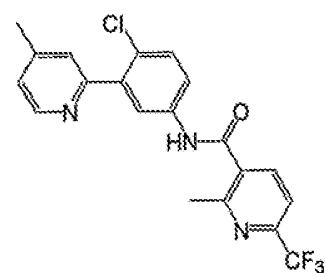
6



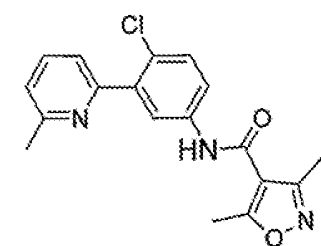
7



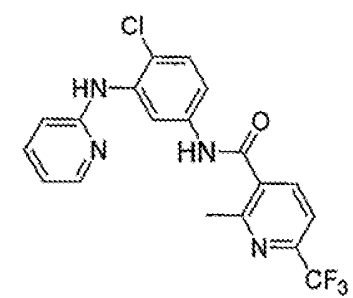
8



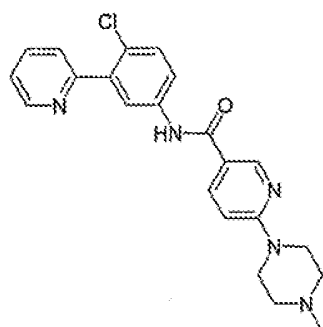
9



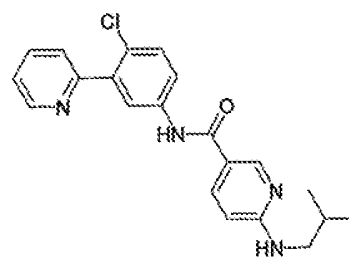
10



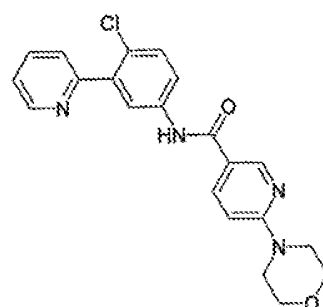
11



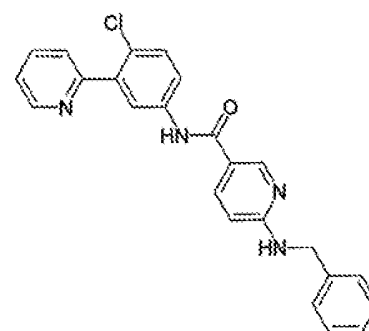
12



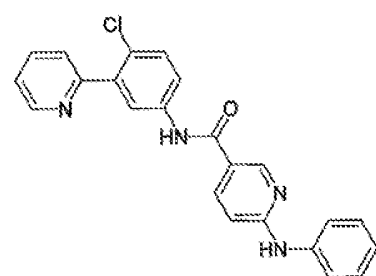
13



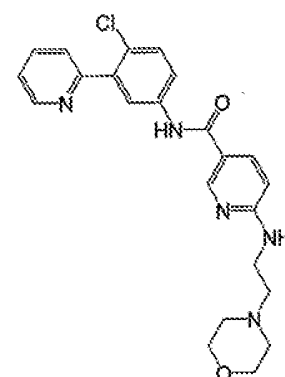
14



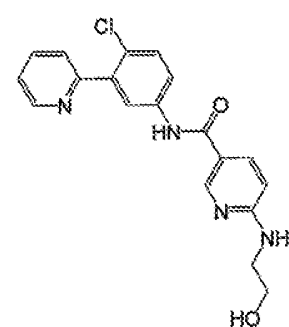
15



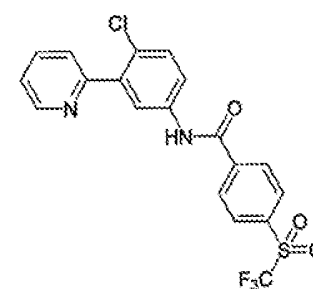
16



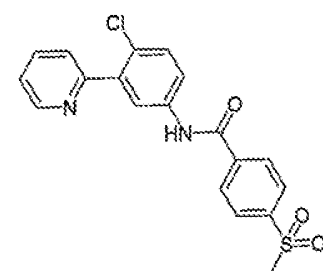
17



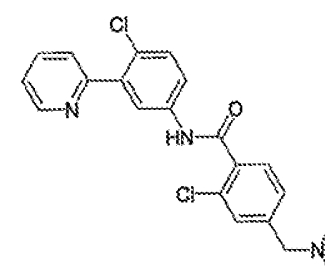
18



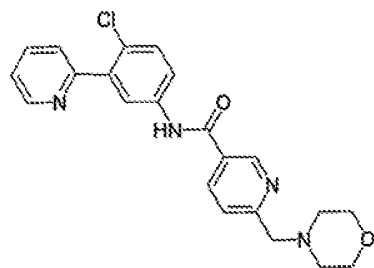
19



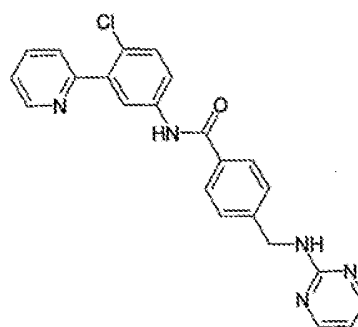
20



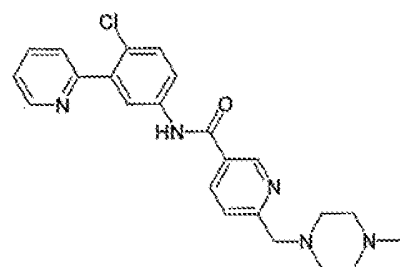
21



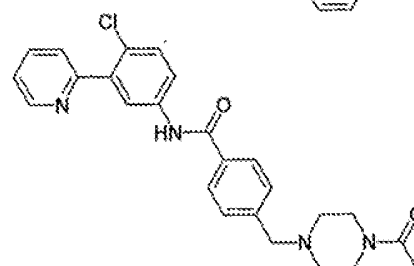
22



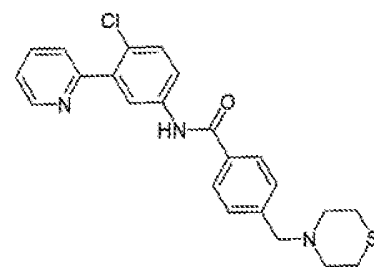
23



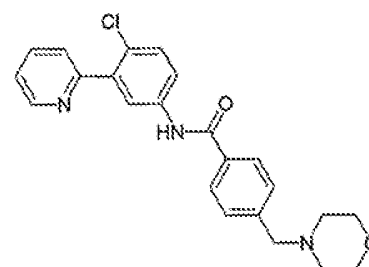
24



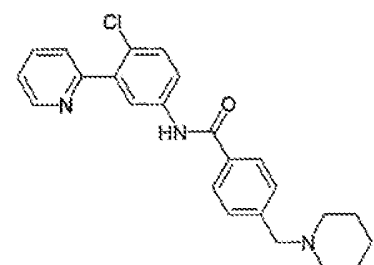
25



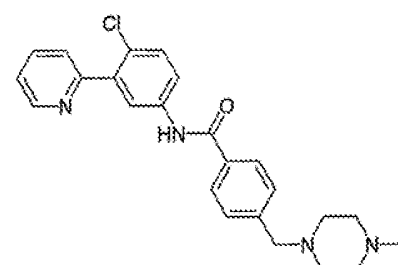
26



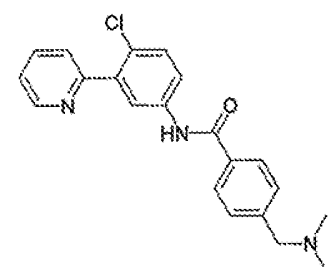
27



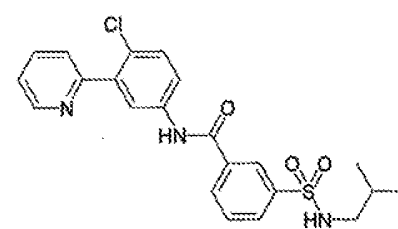
28



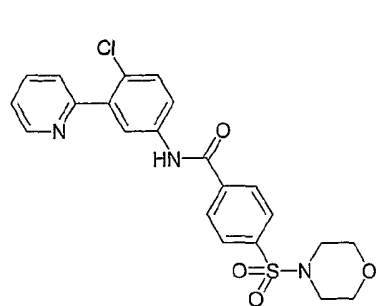
29



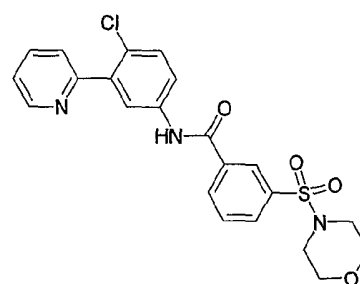
30



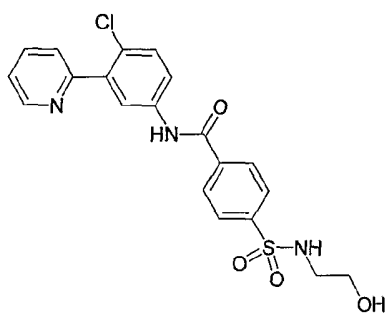
31



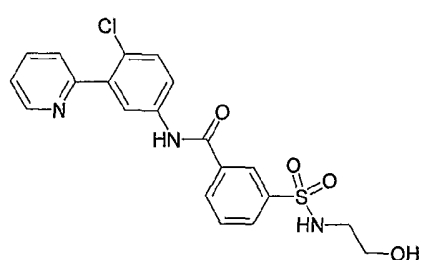
32



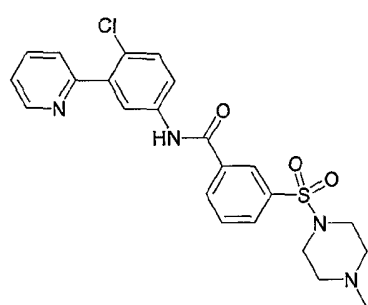
33



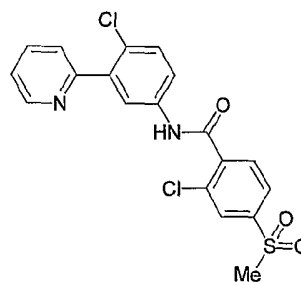
34



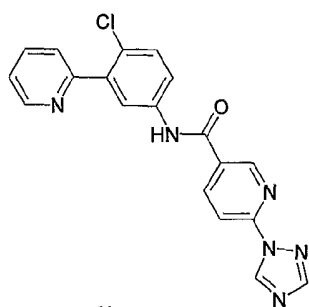
35



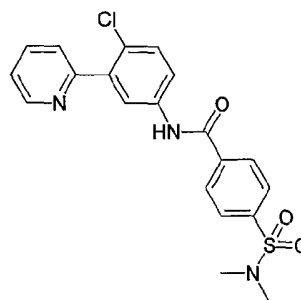
36



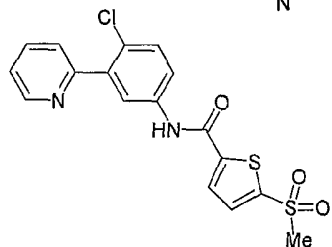
37



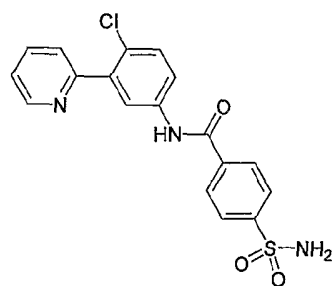
38



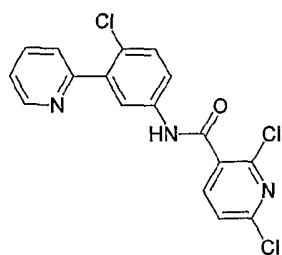
39



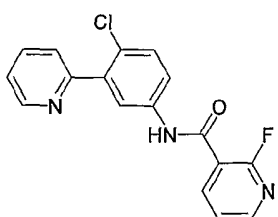
40



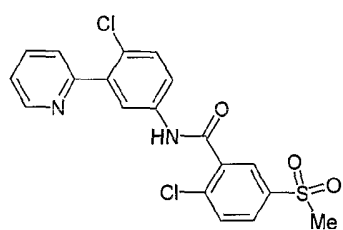
41



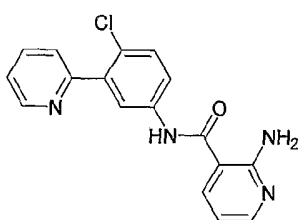
43



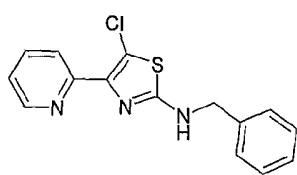
45



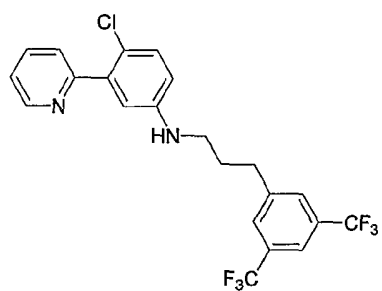
47



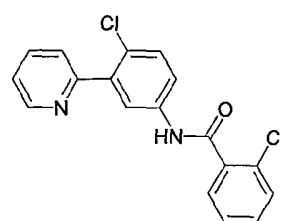
49



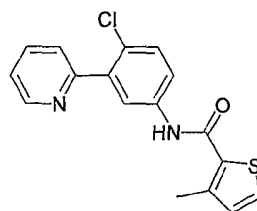
51



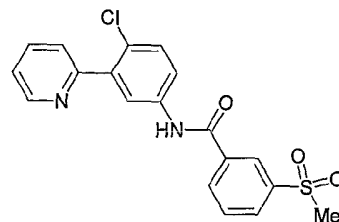
42



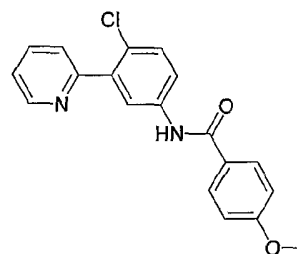
44



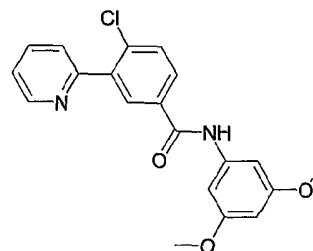
46



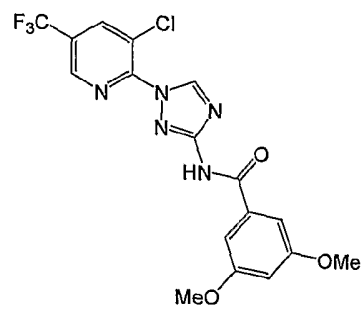
48

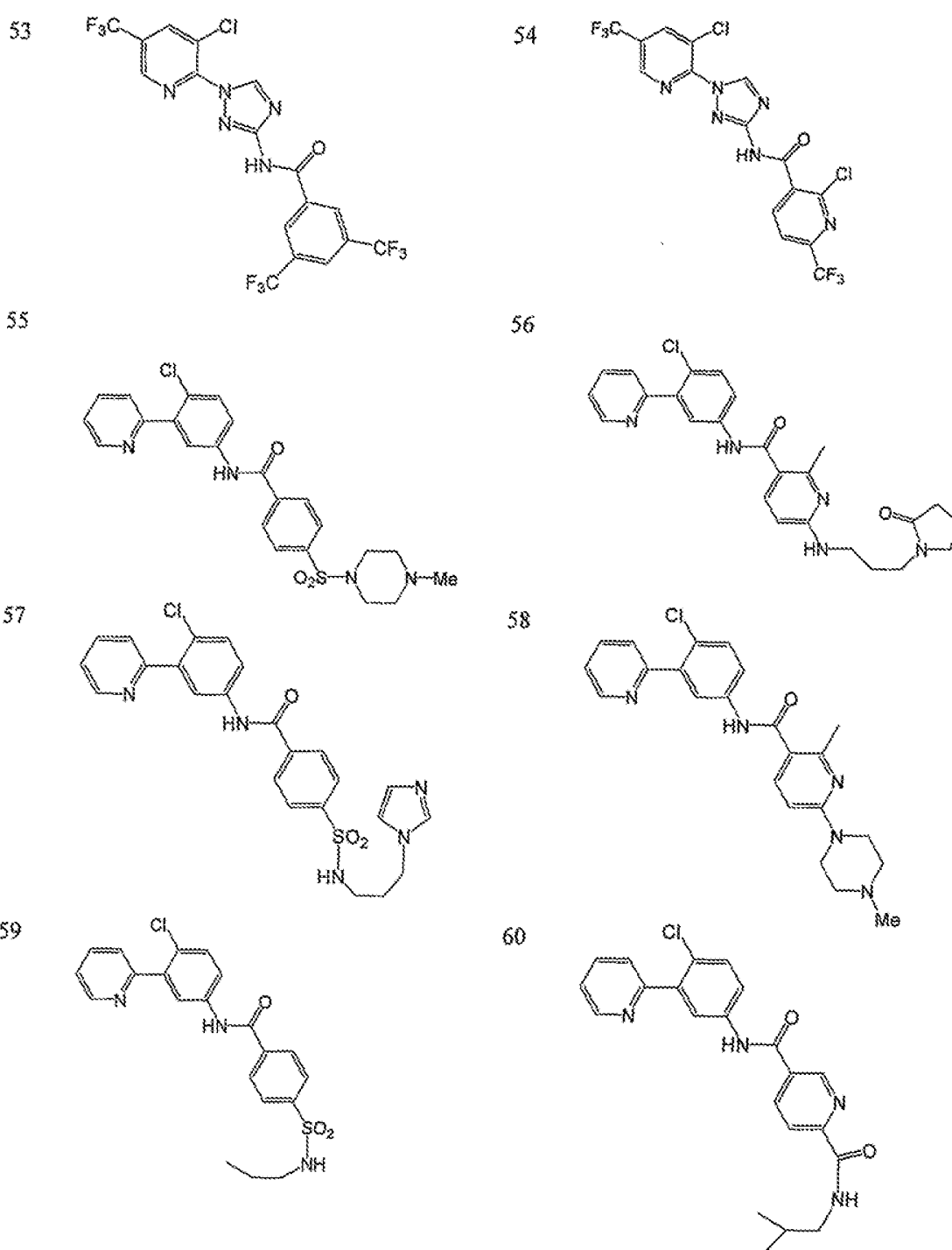


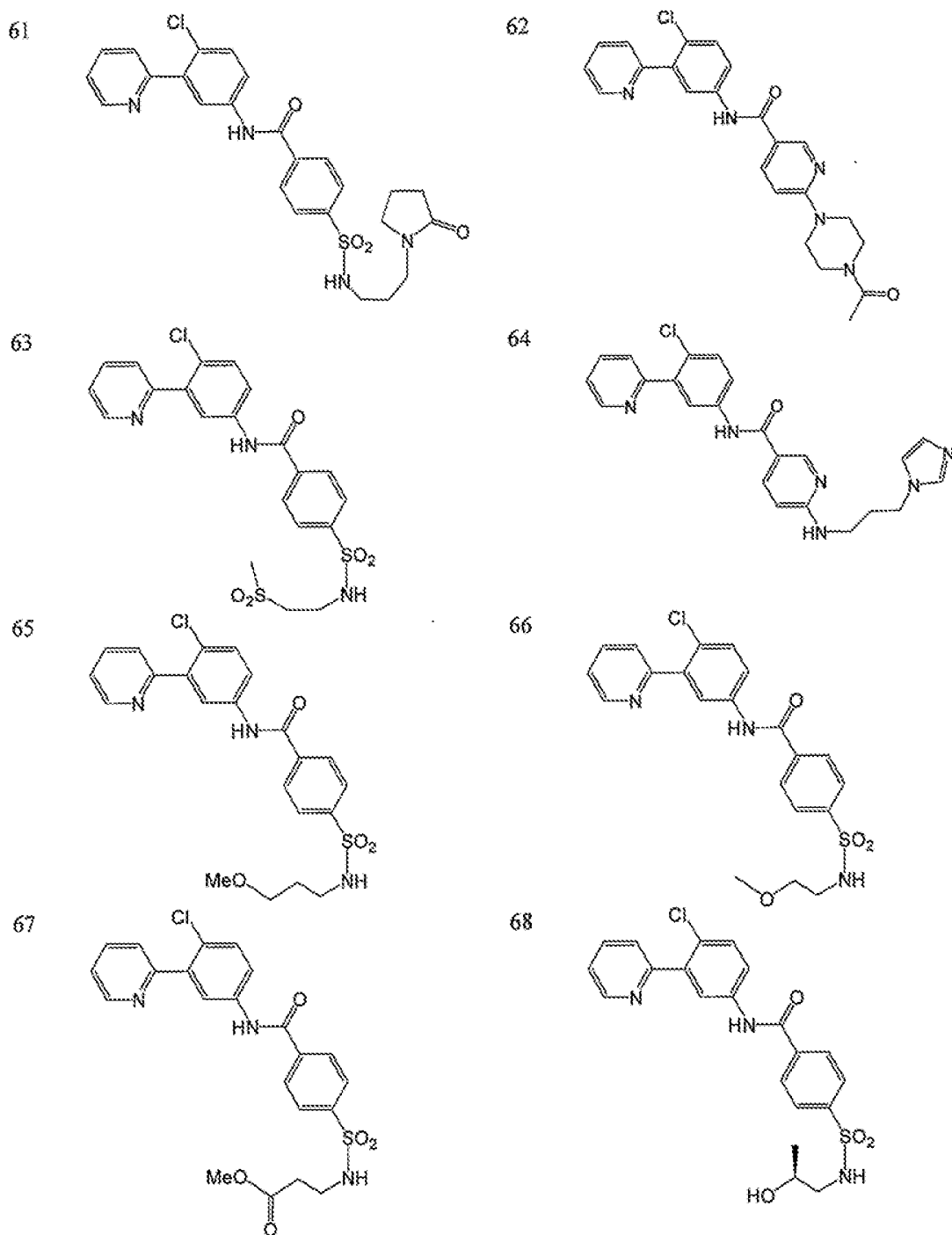
50

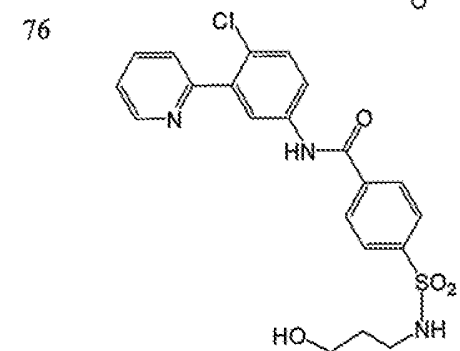
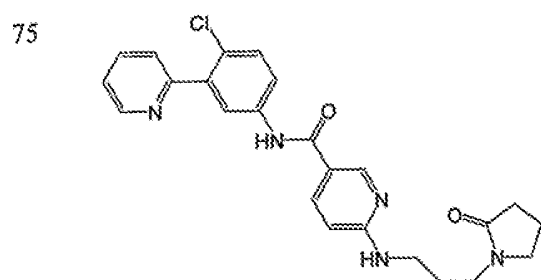
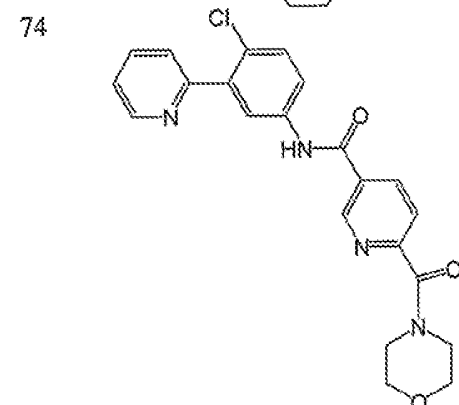
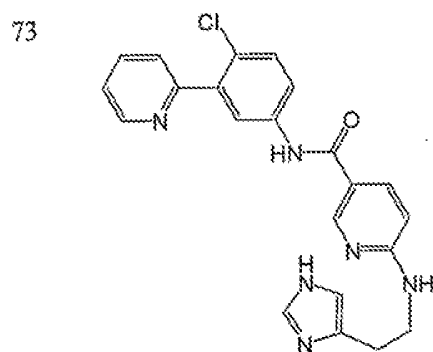
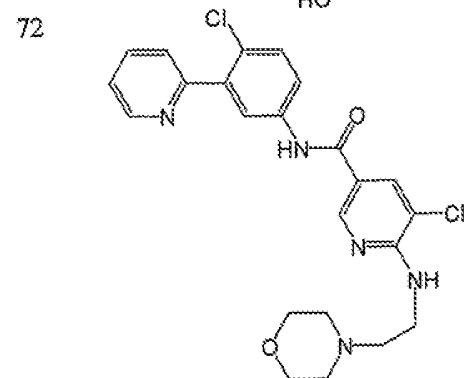
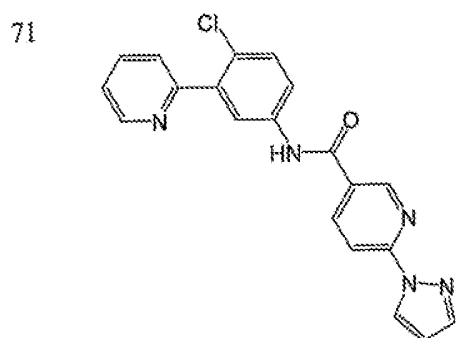
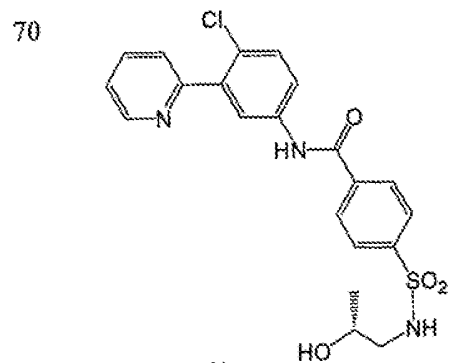
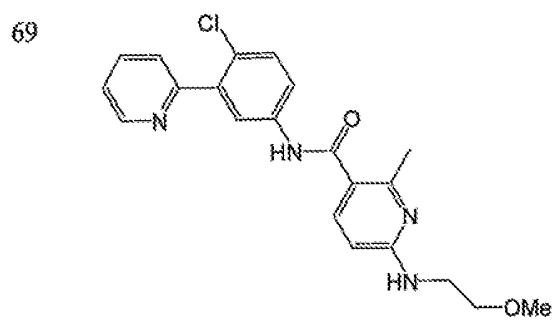


52

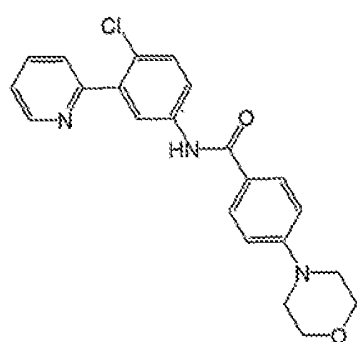




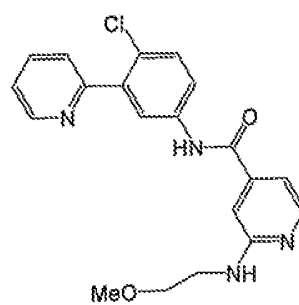




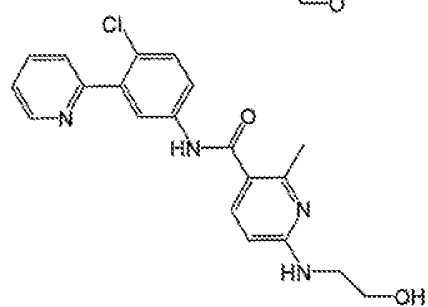
77



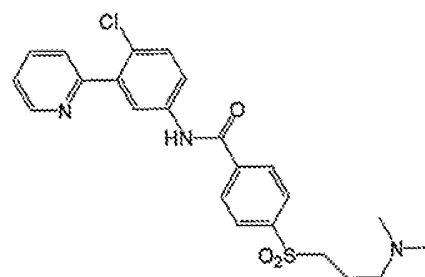
78



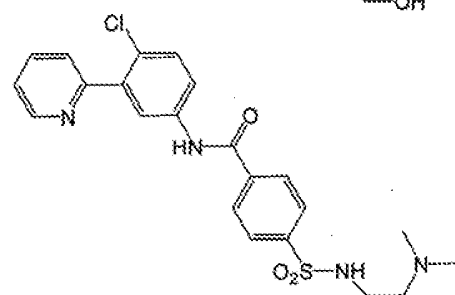
79



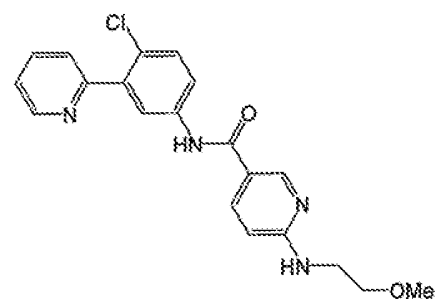
80



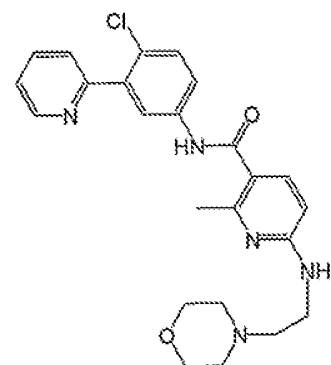
81



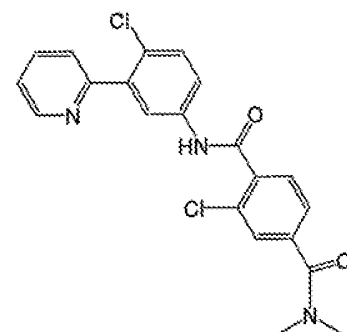
82



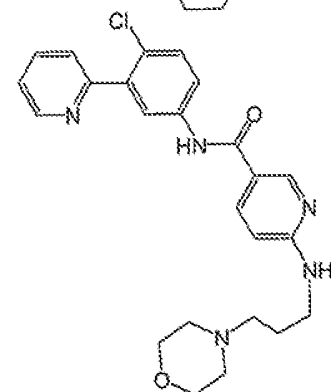
83



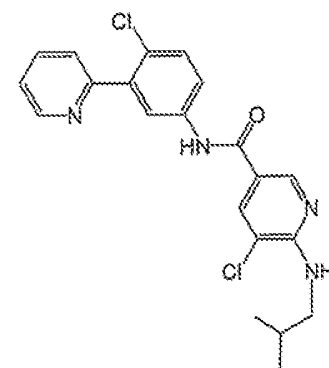
84

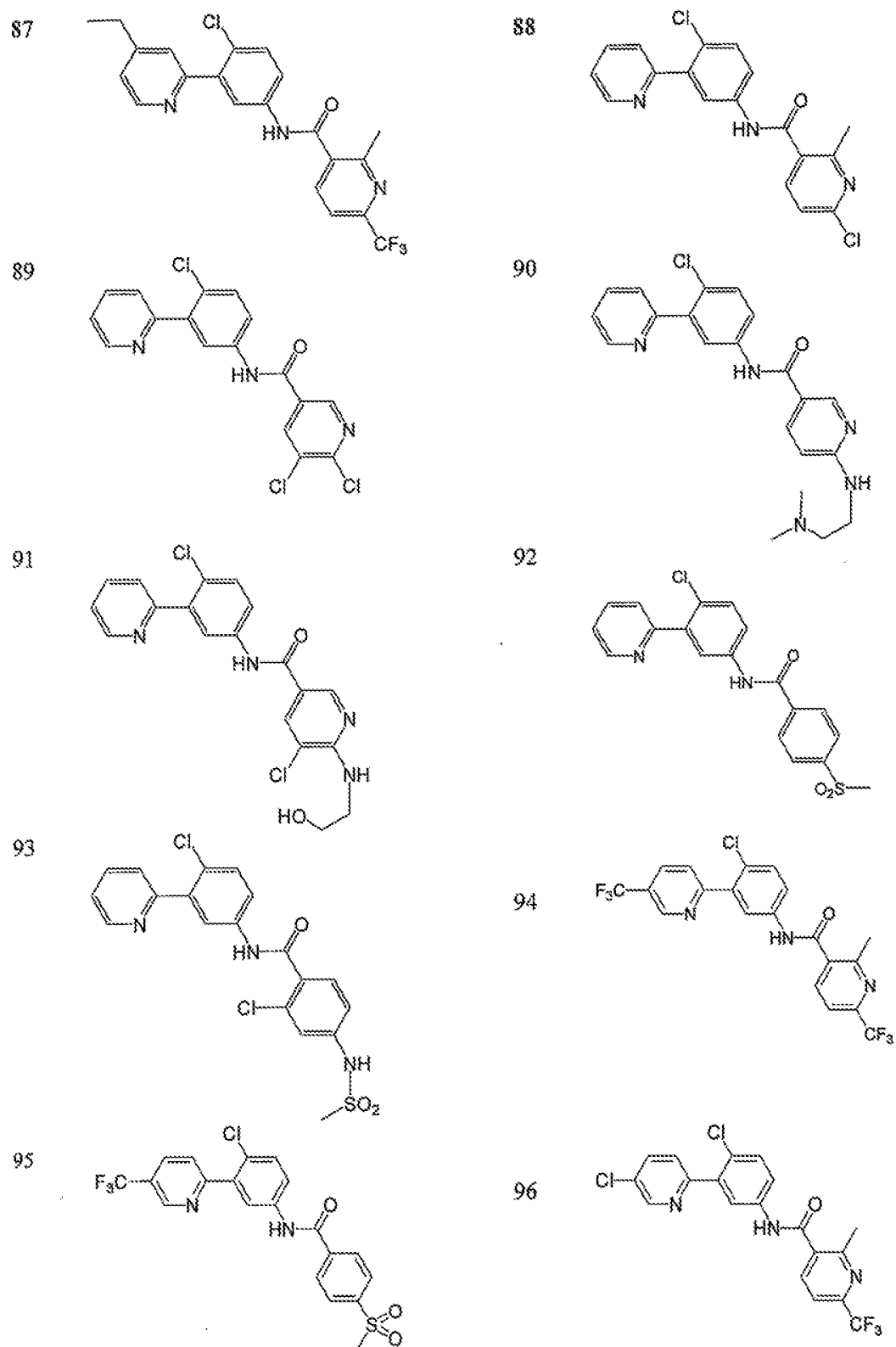


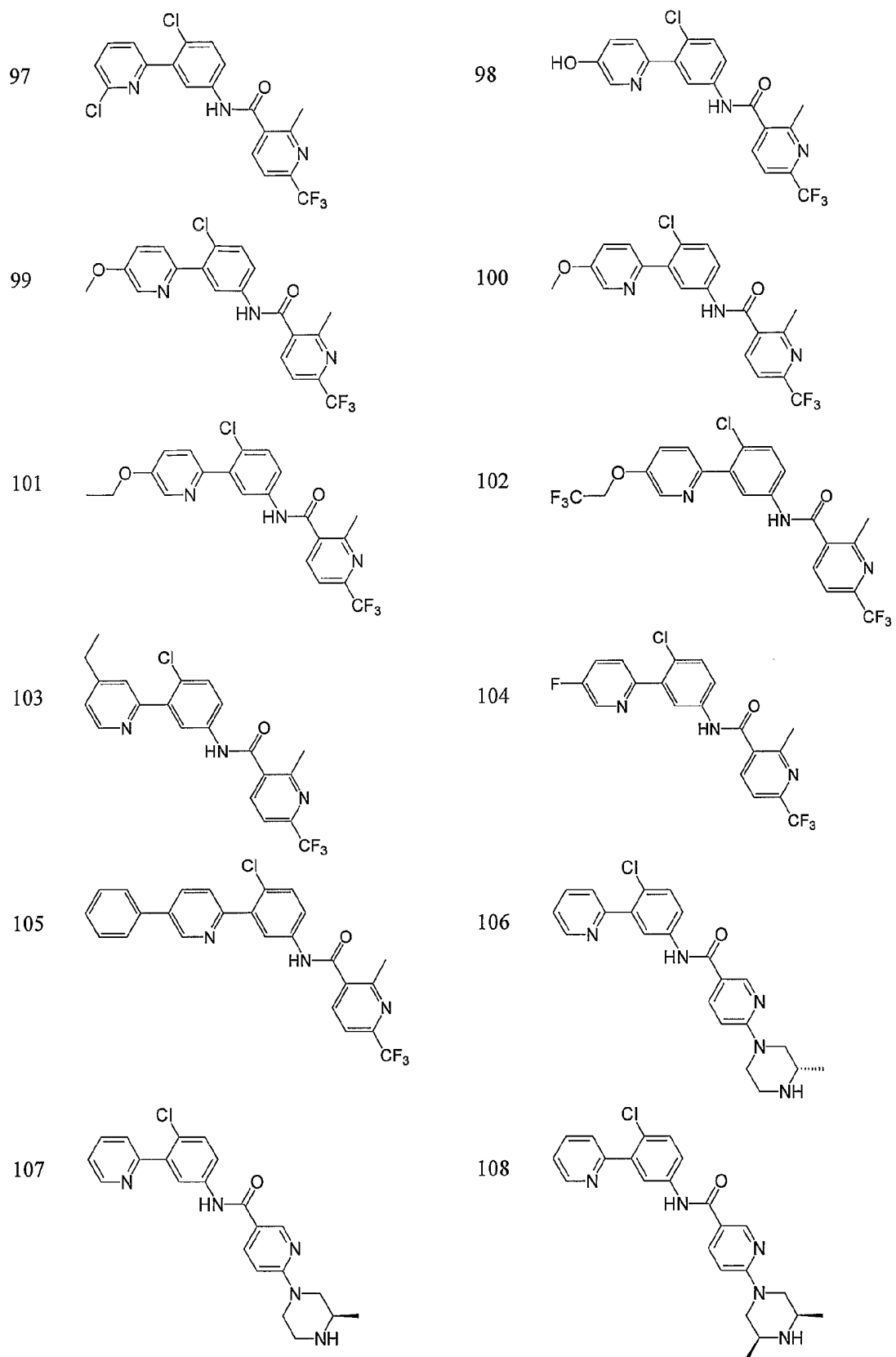
85

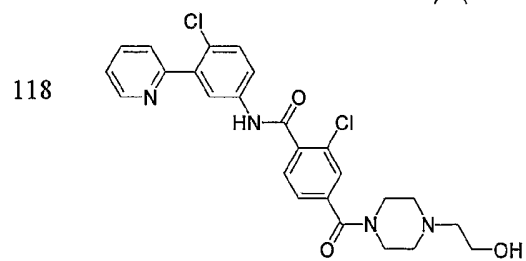
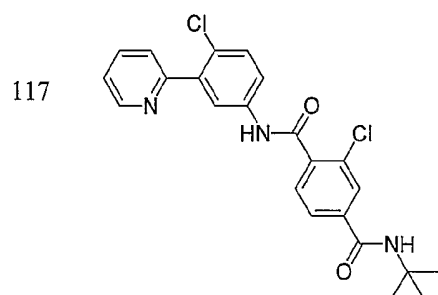
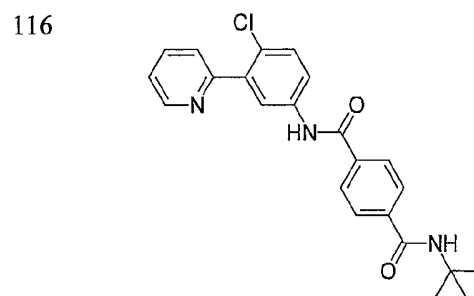
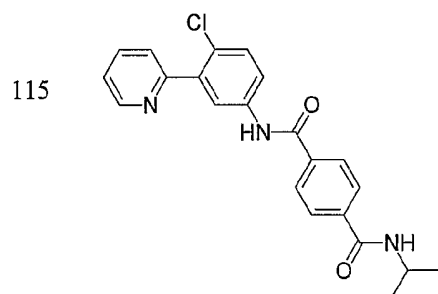
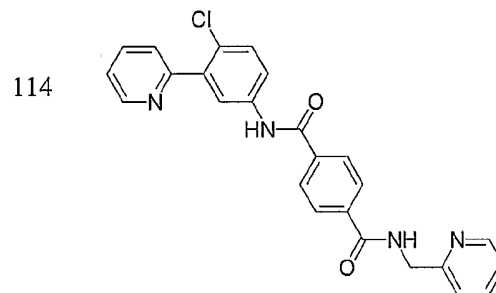
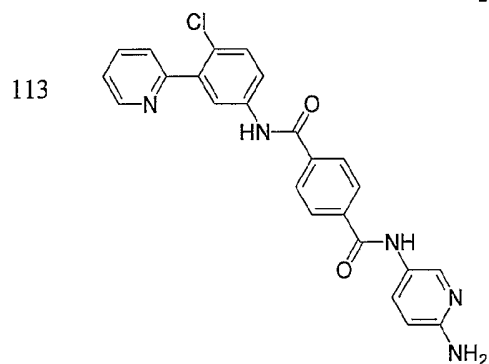
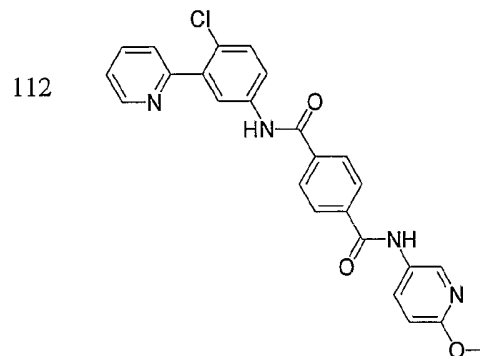
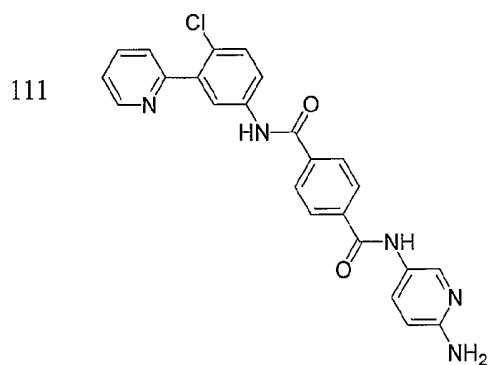
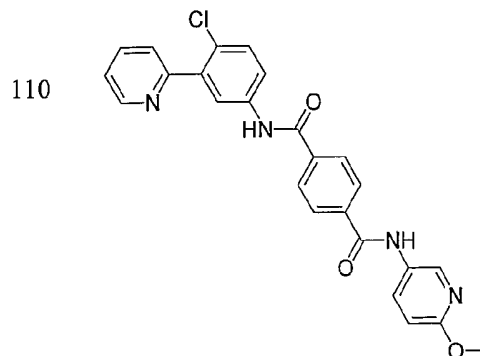
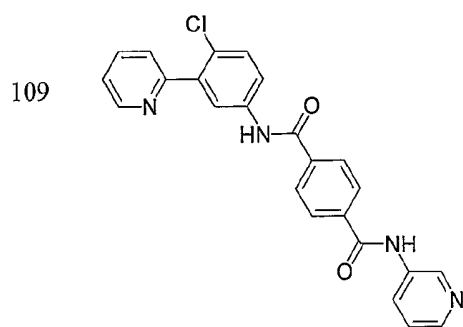


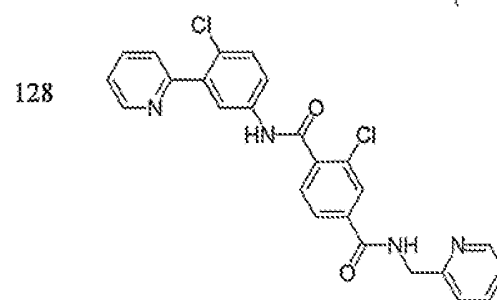
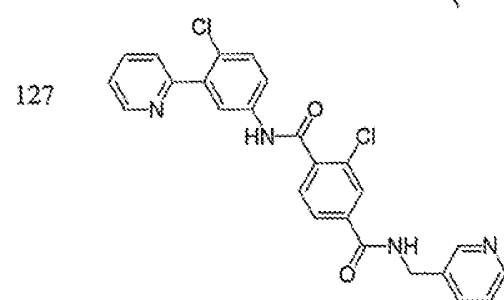
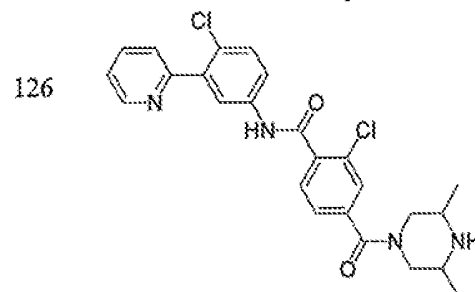
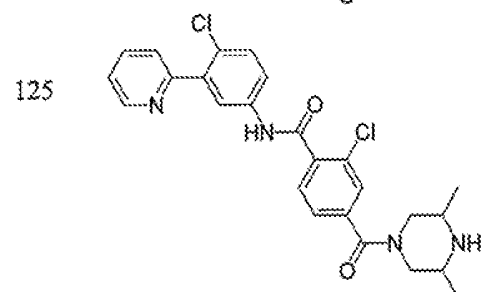
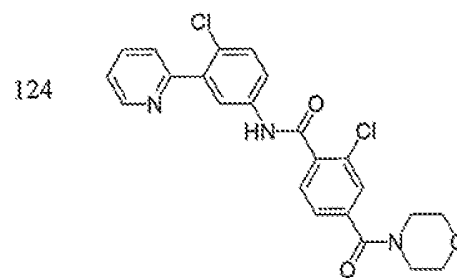
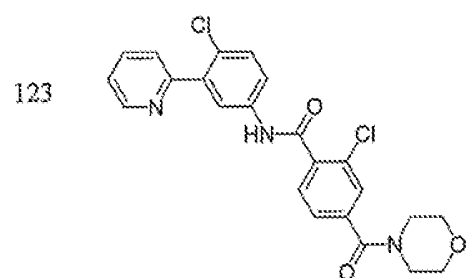
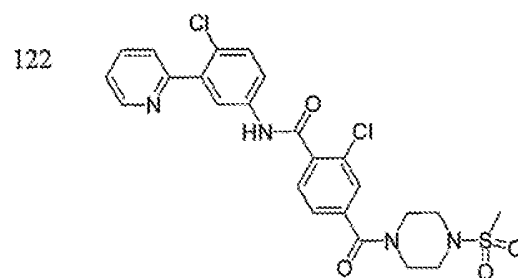
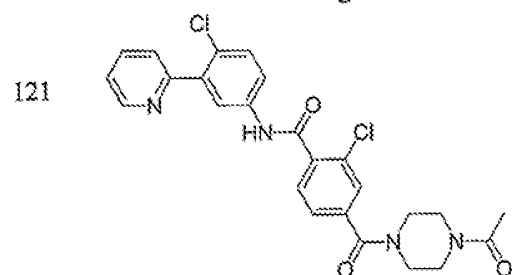
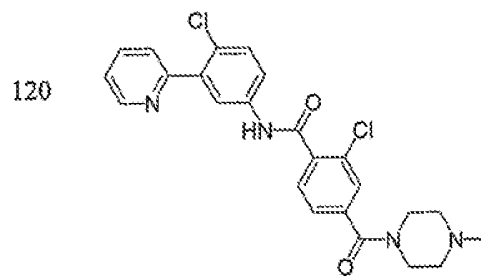
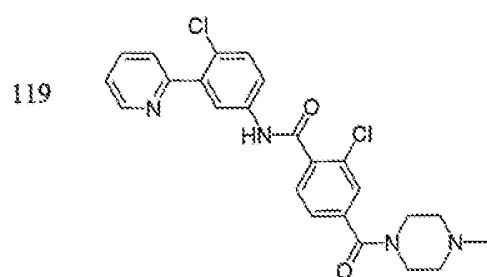
86

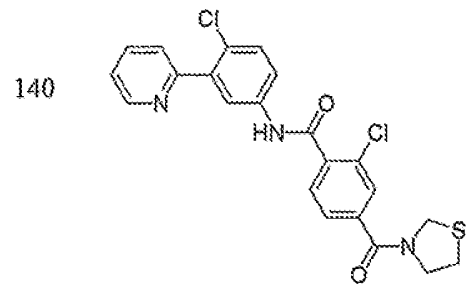
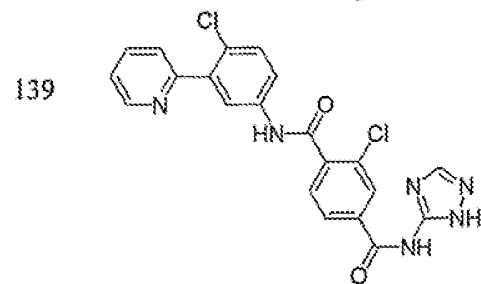
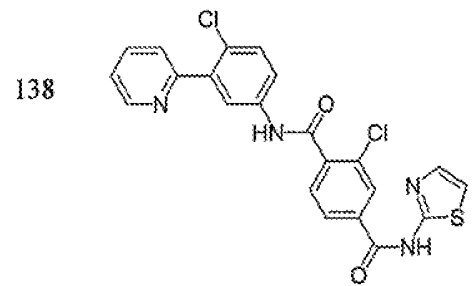
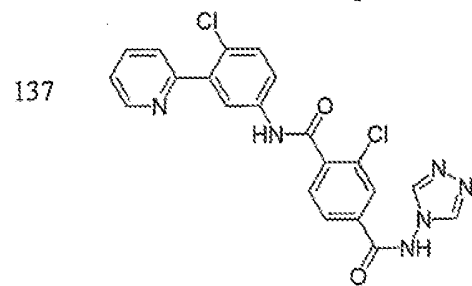
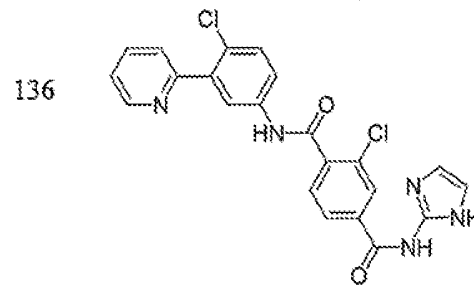
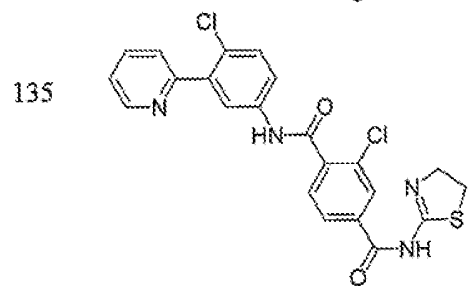
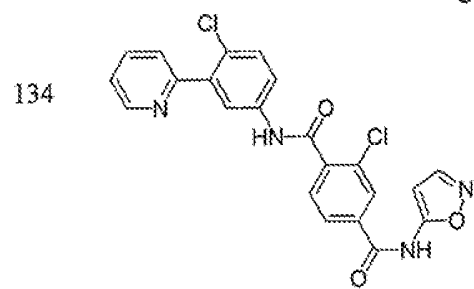
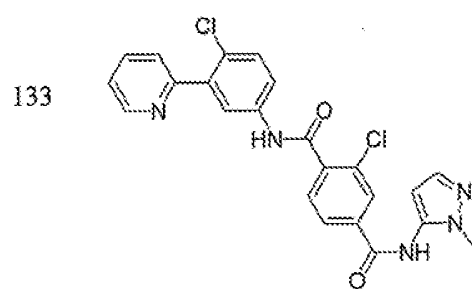
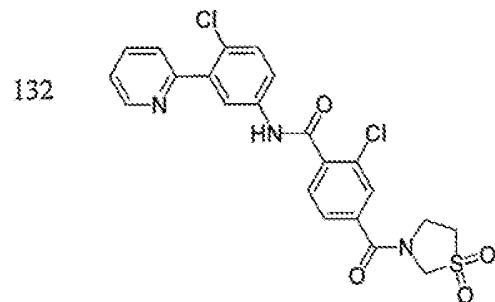
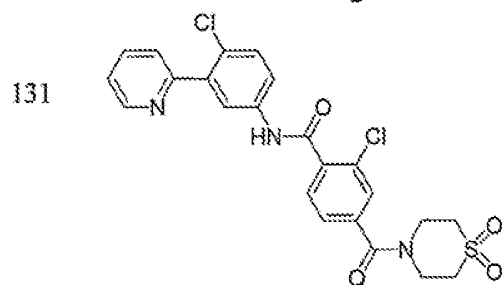
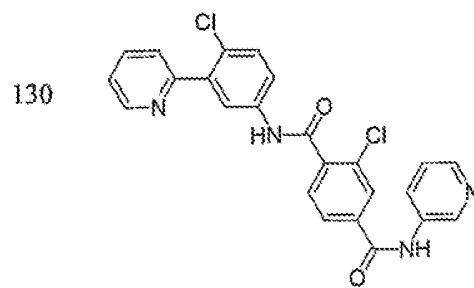
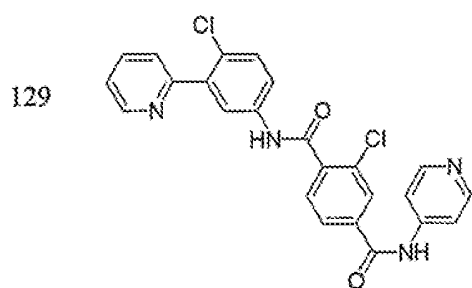


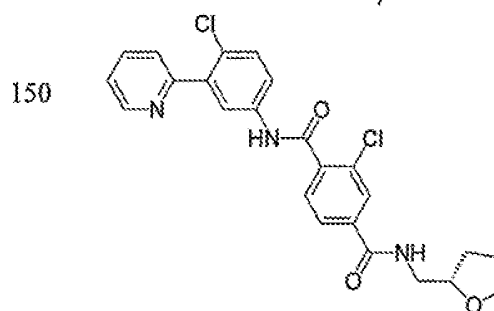
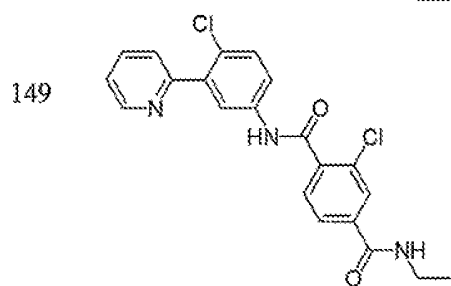
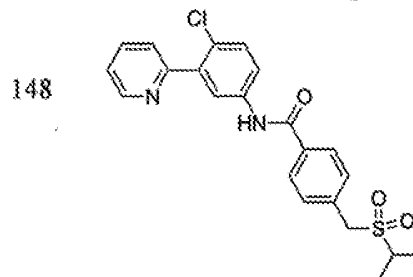
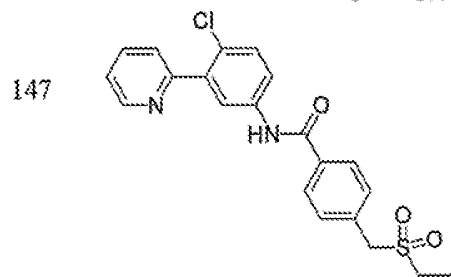
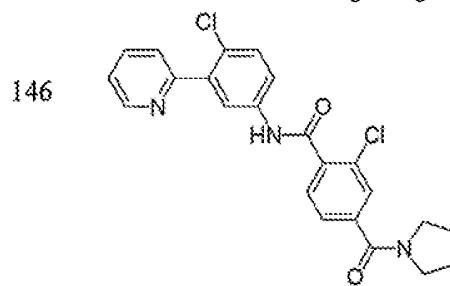
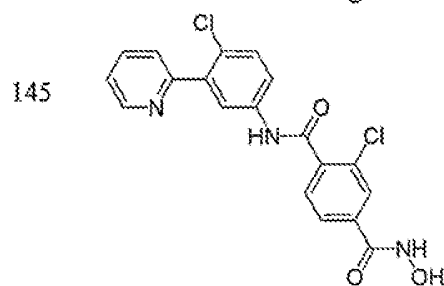
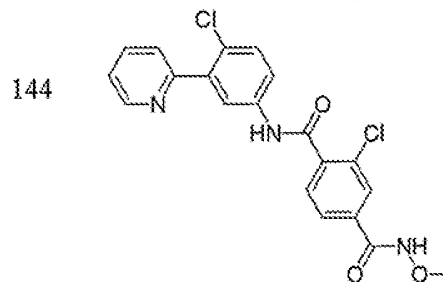
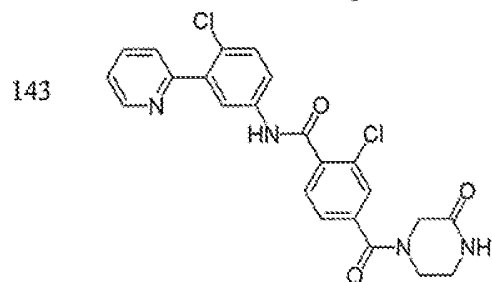
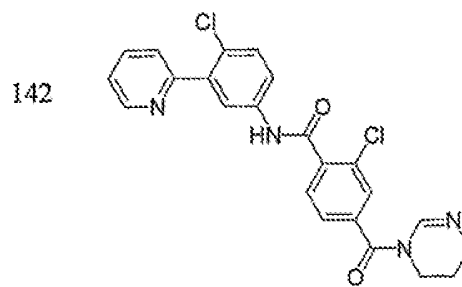
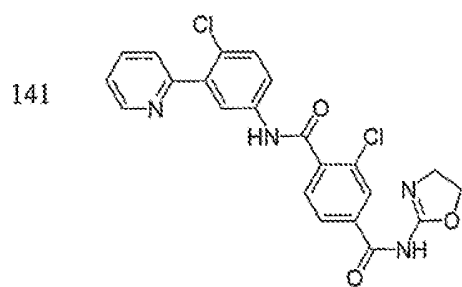


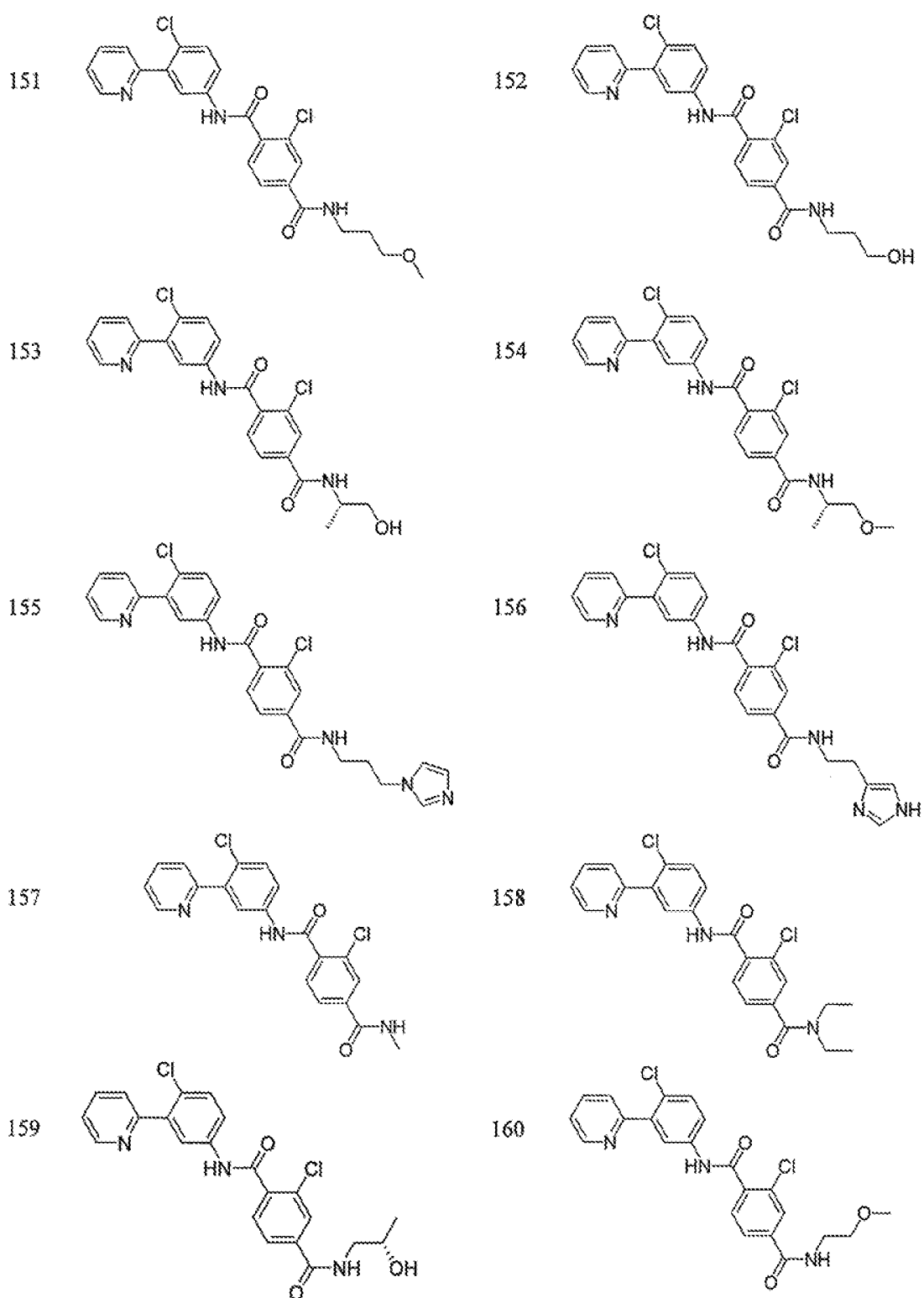


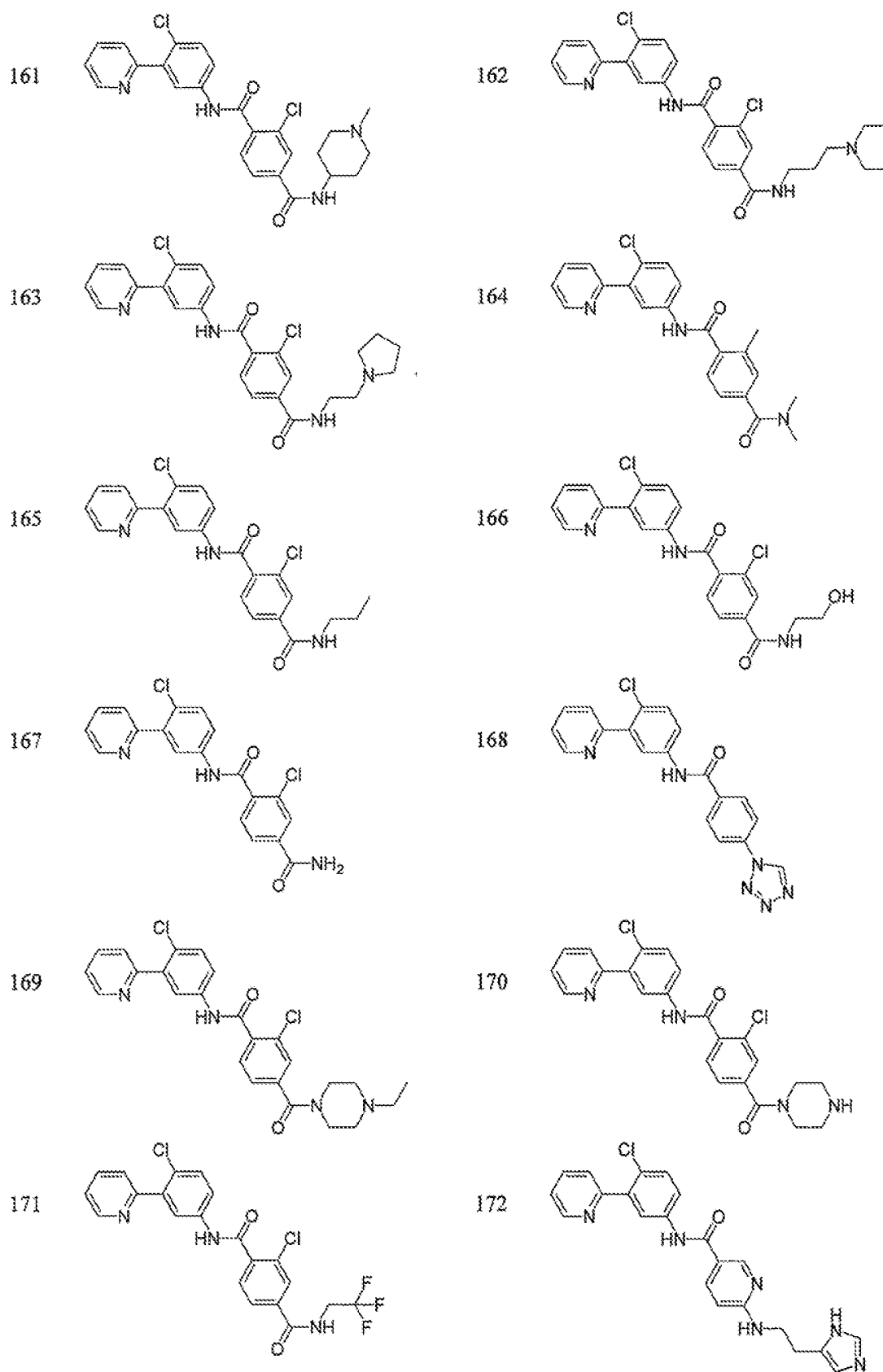


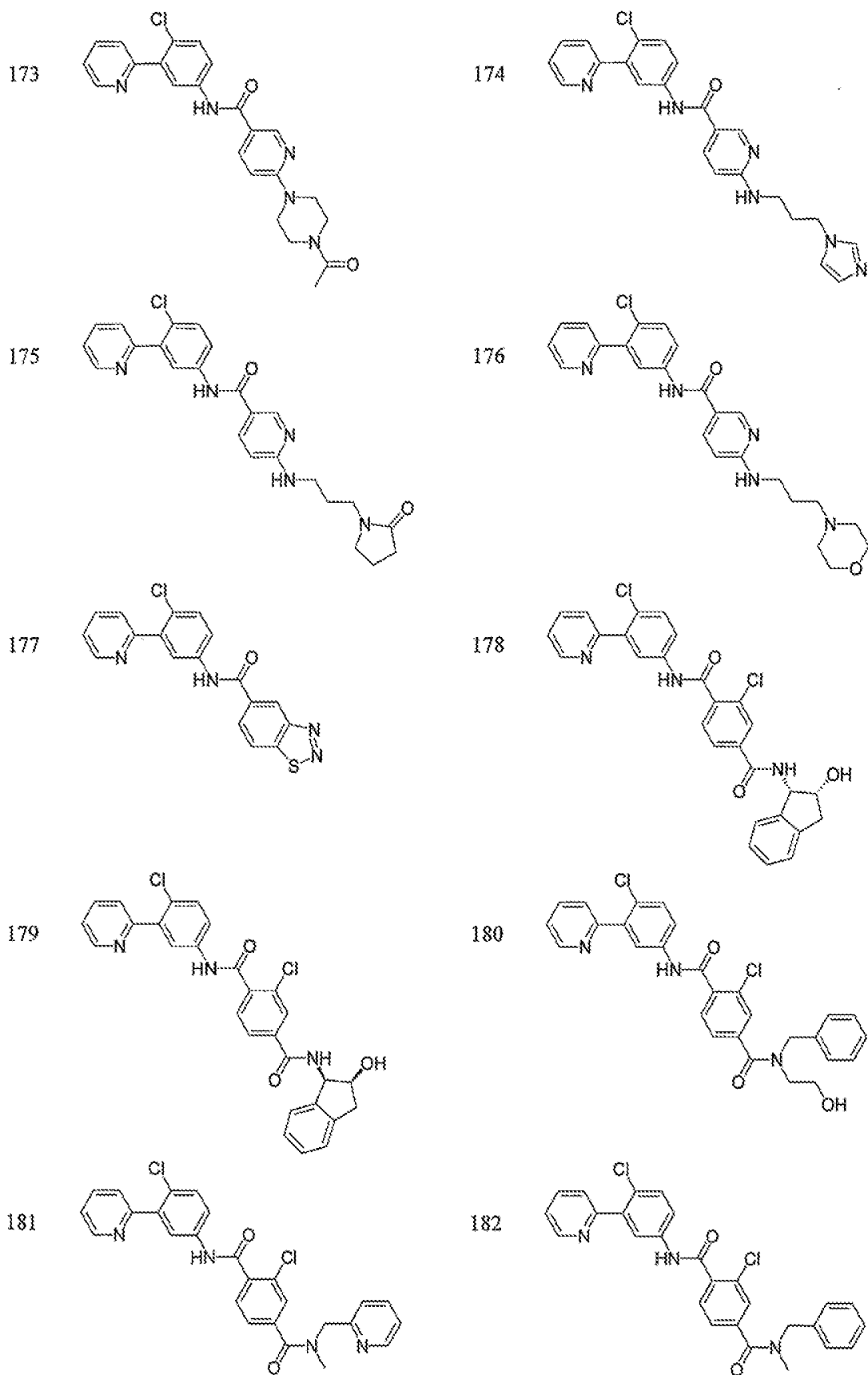


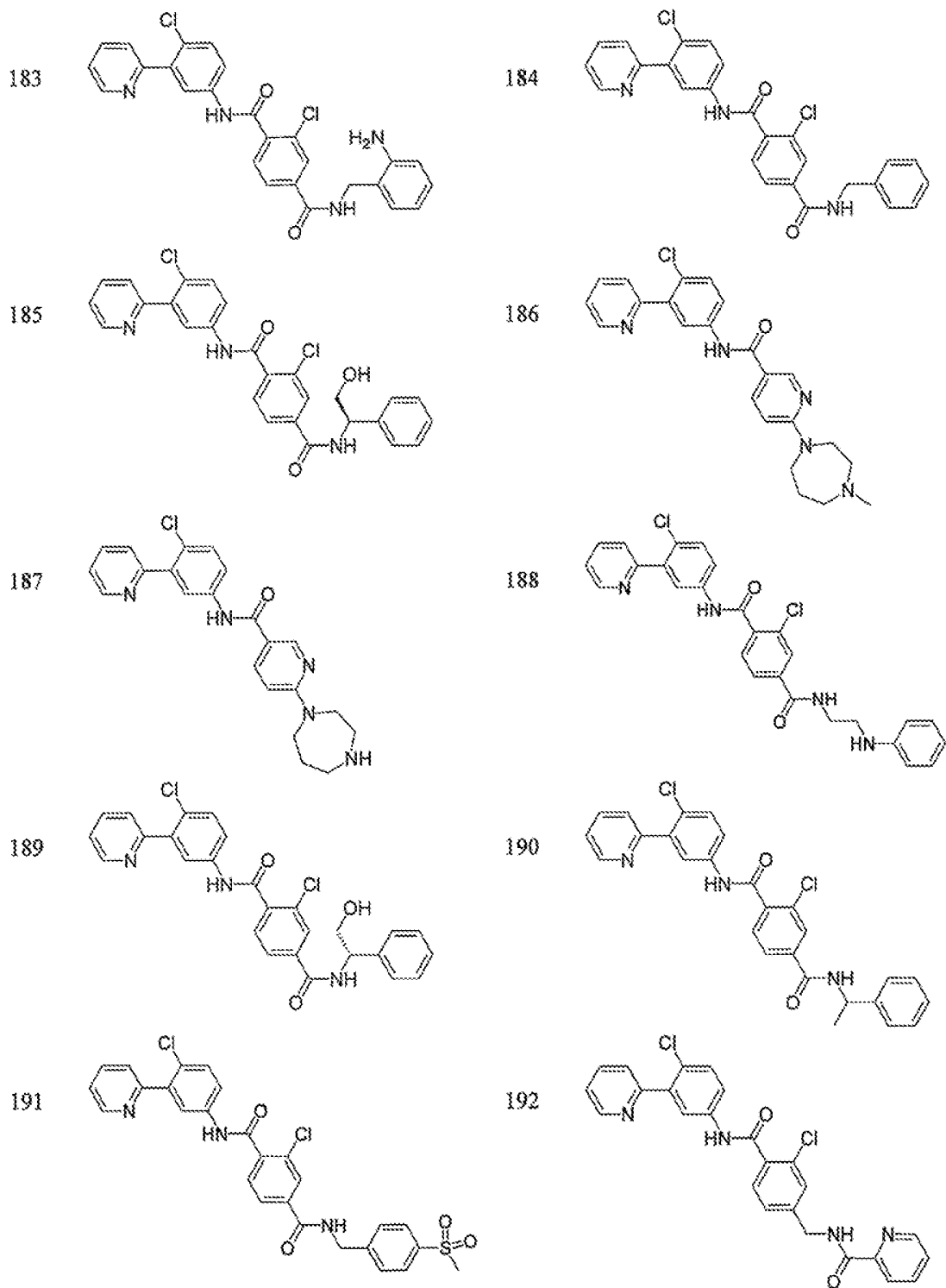


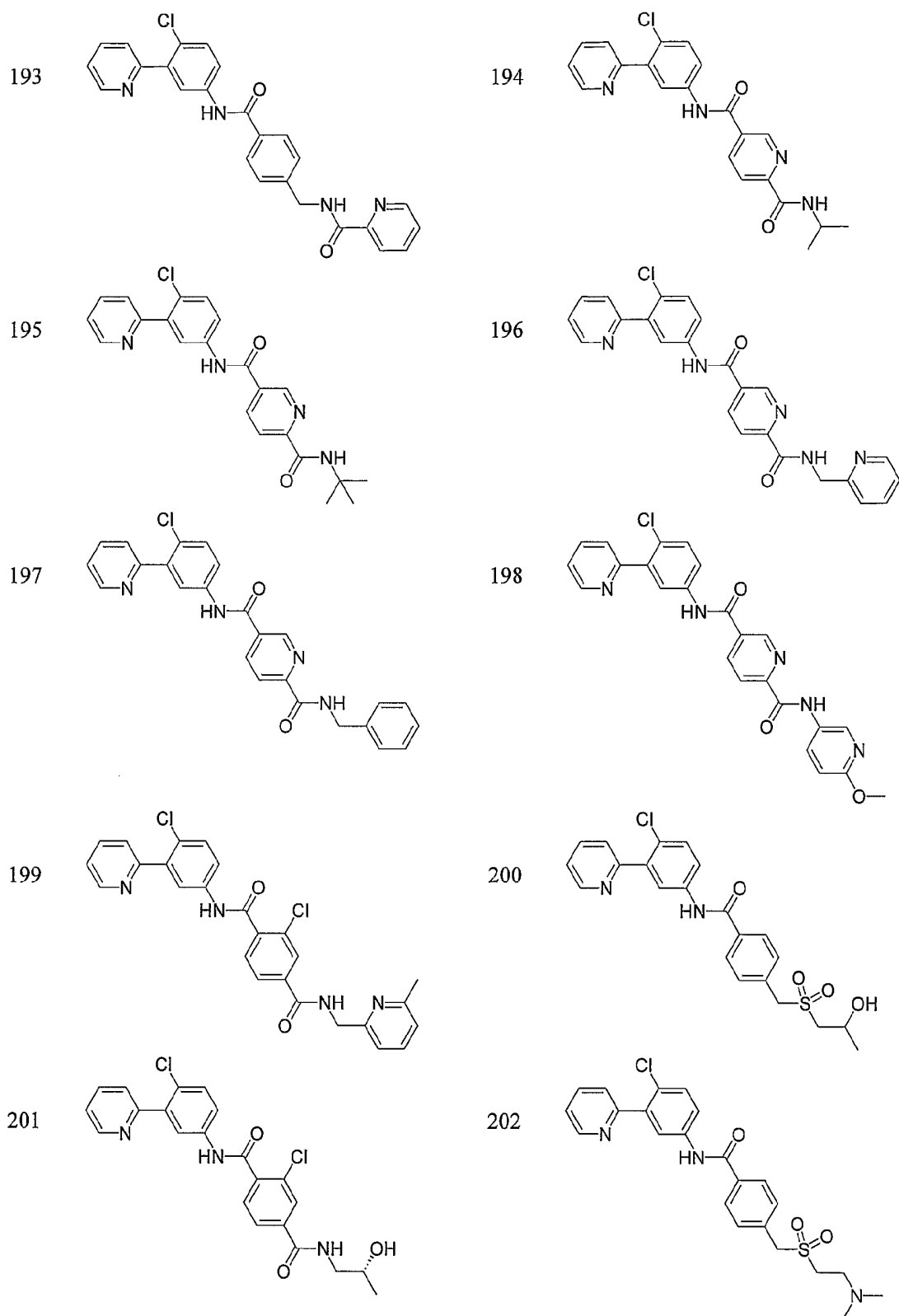


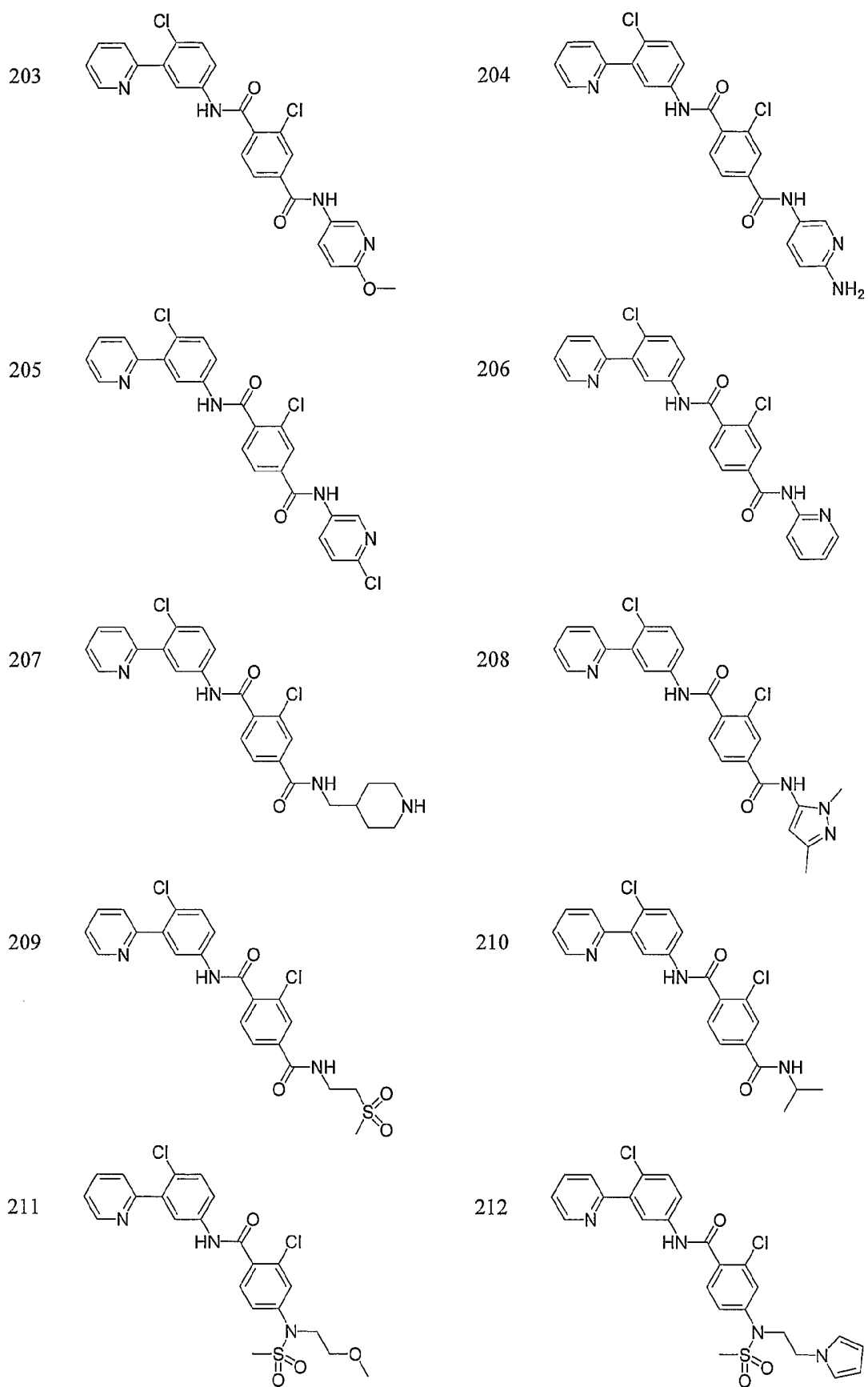


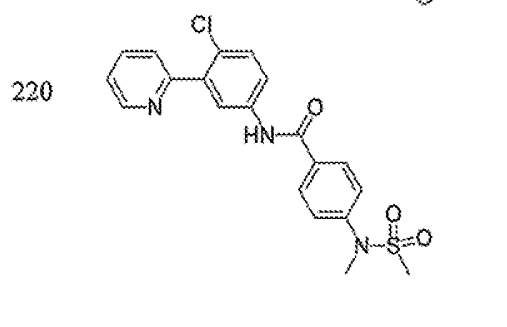
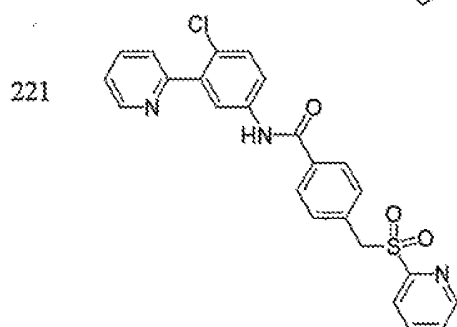
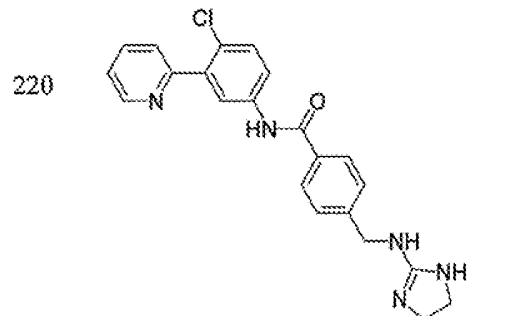
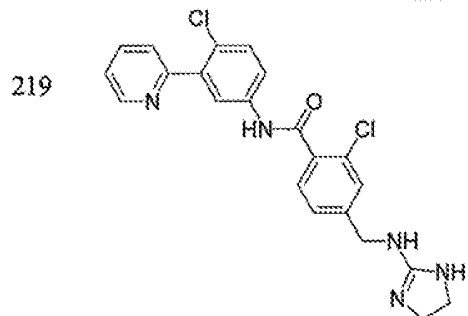
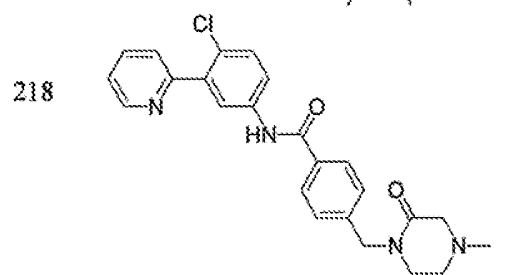
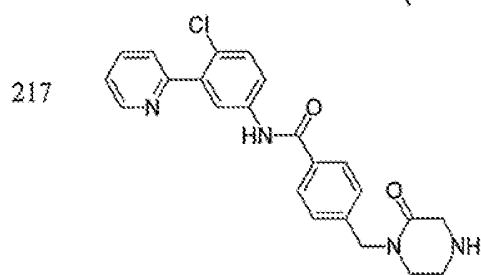
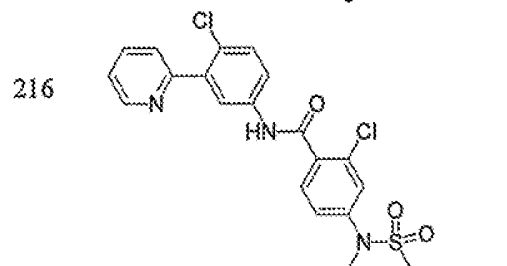
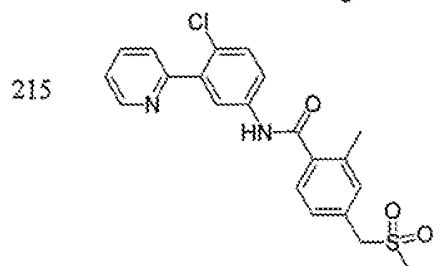
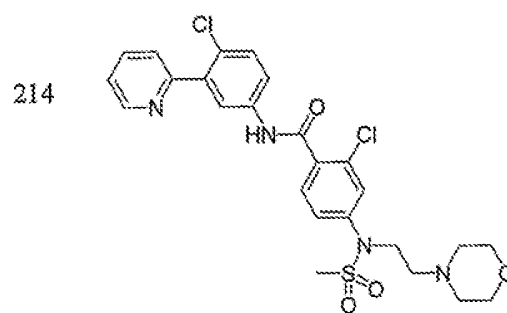
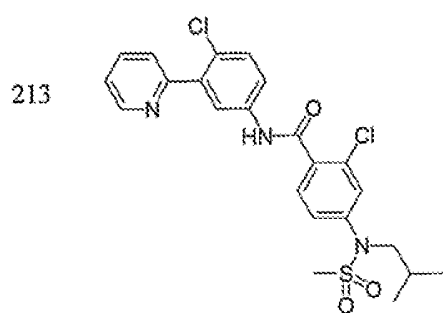


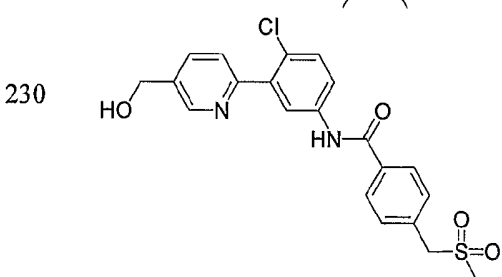
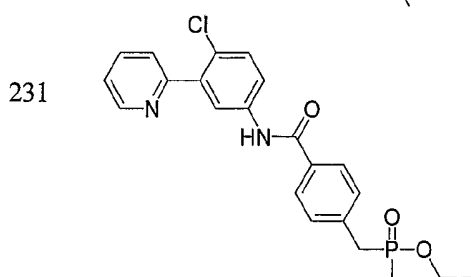
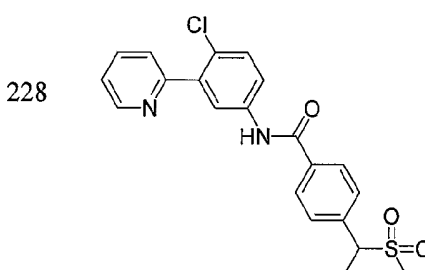
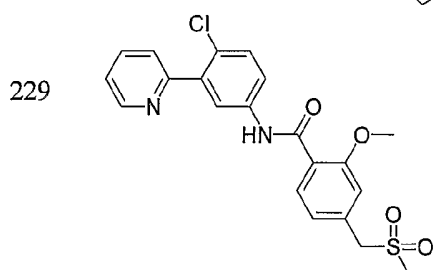
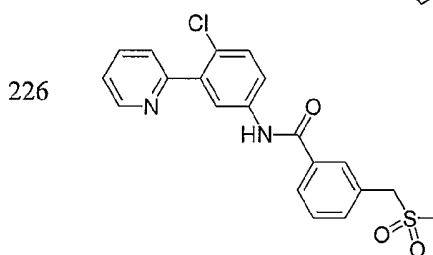
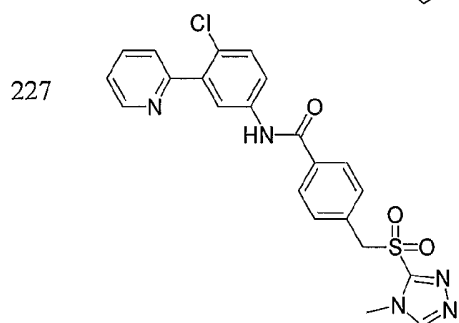
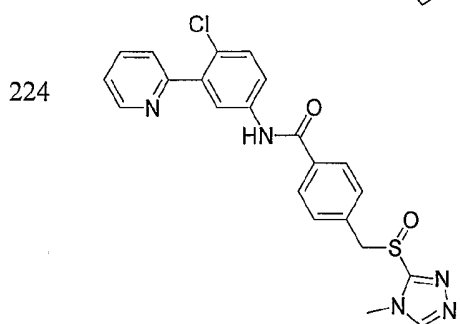
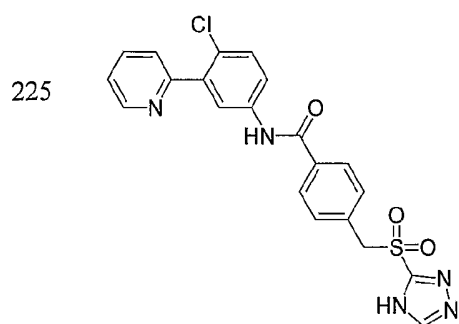
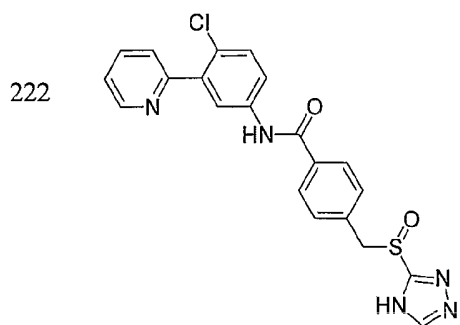
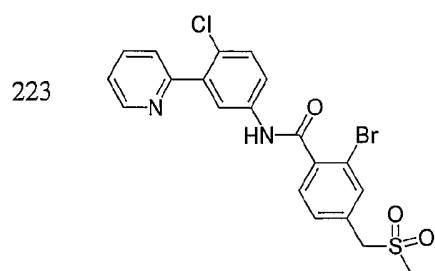


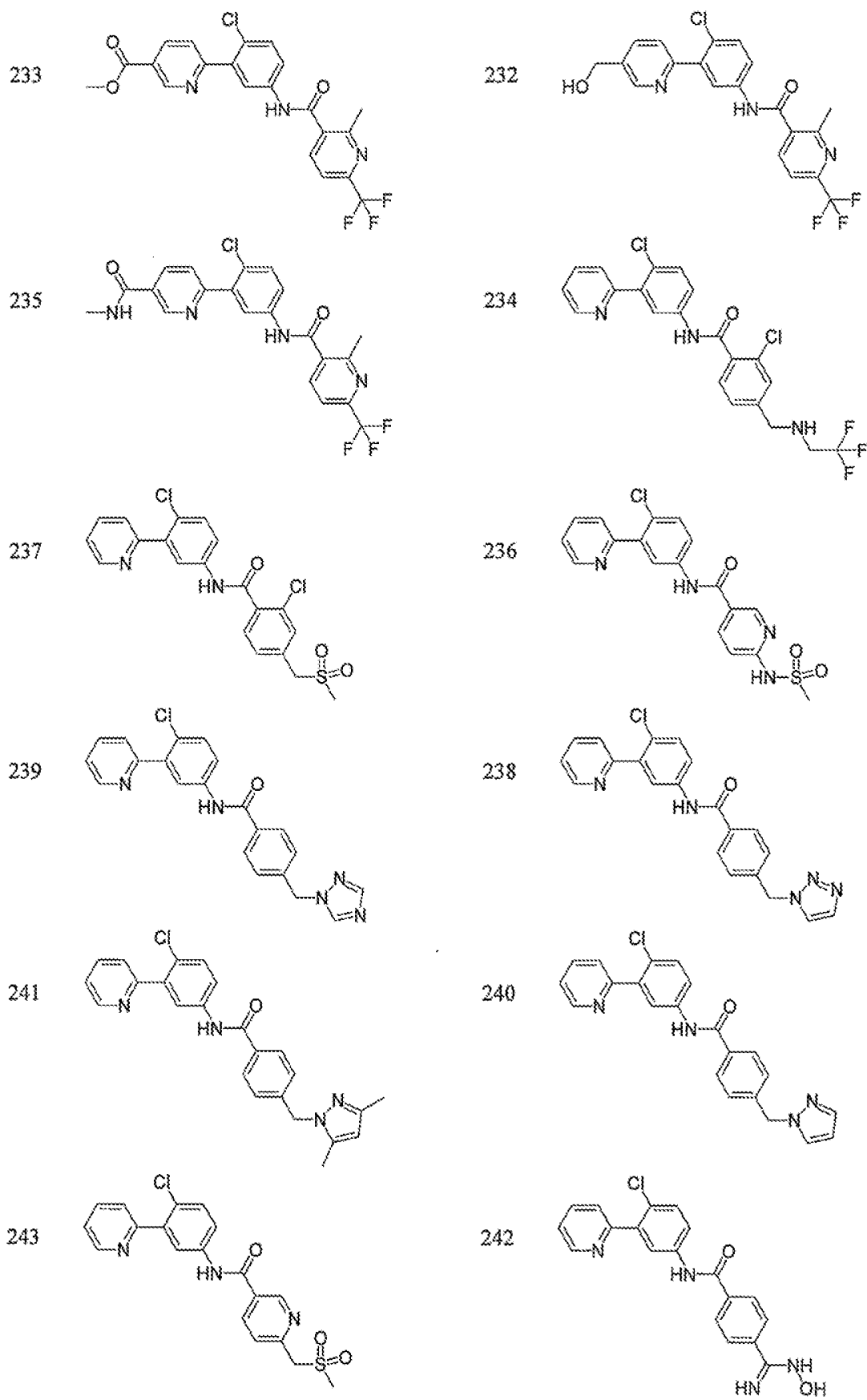


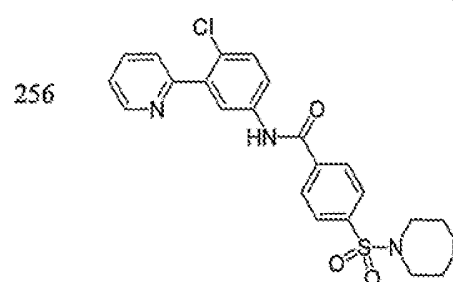
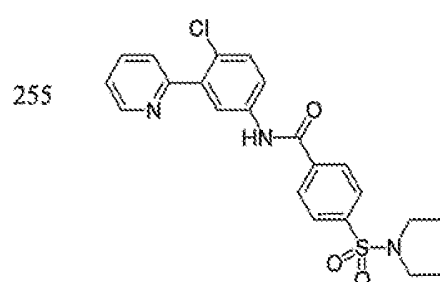
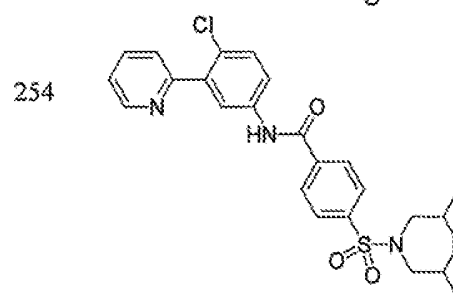
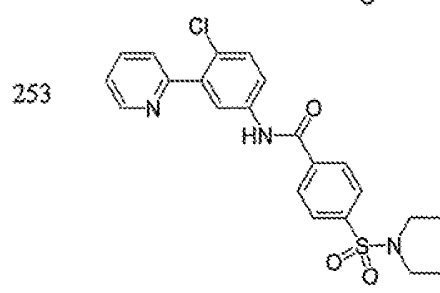
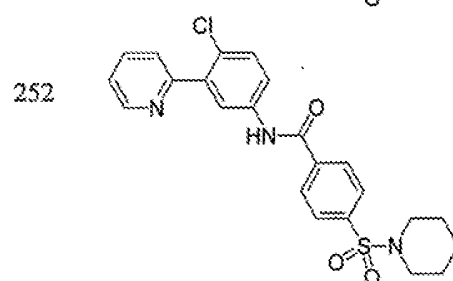
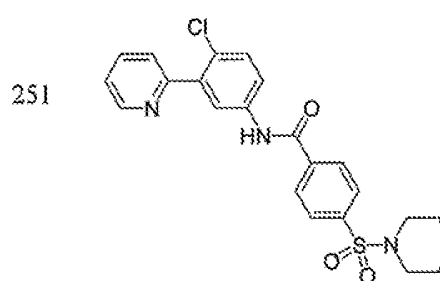
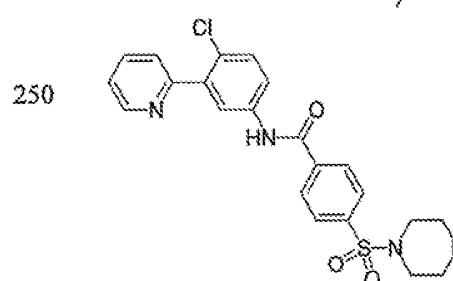
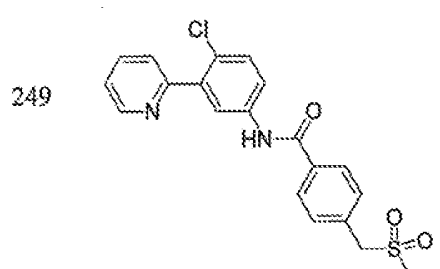
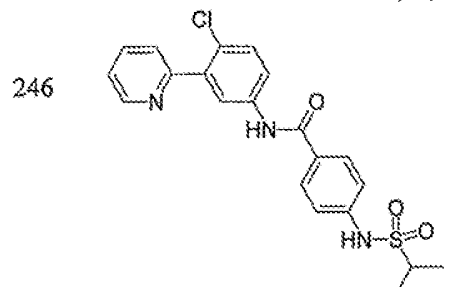
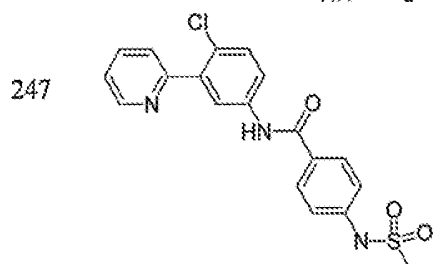
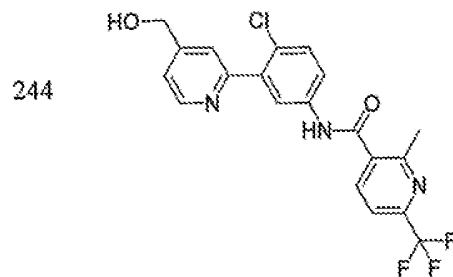
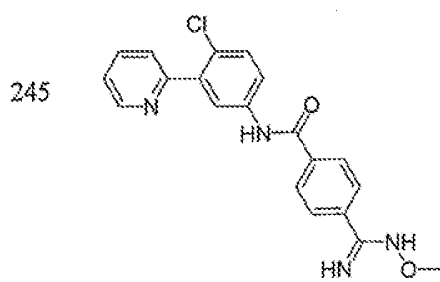


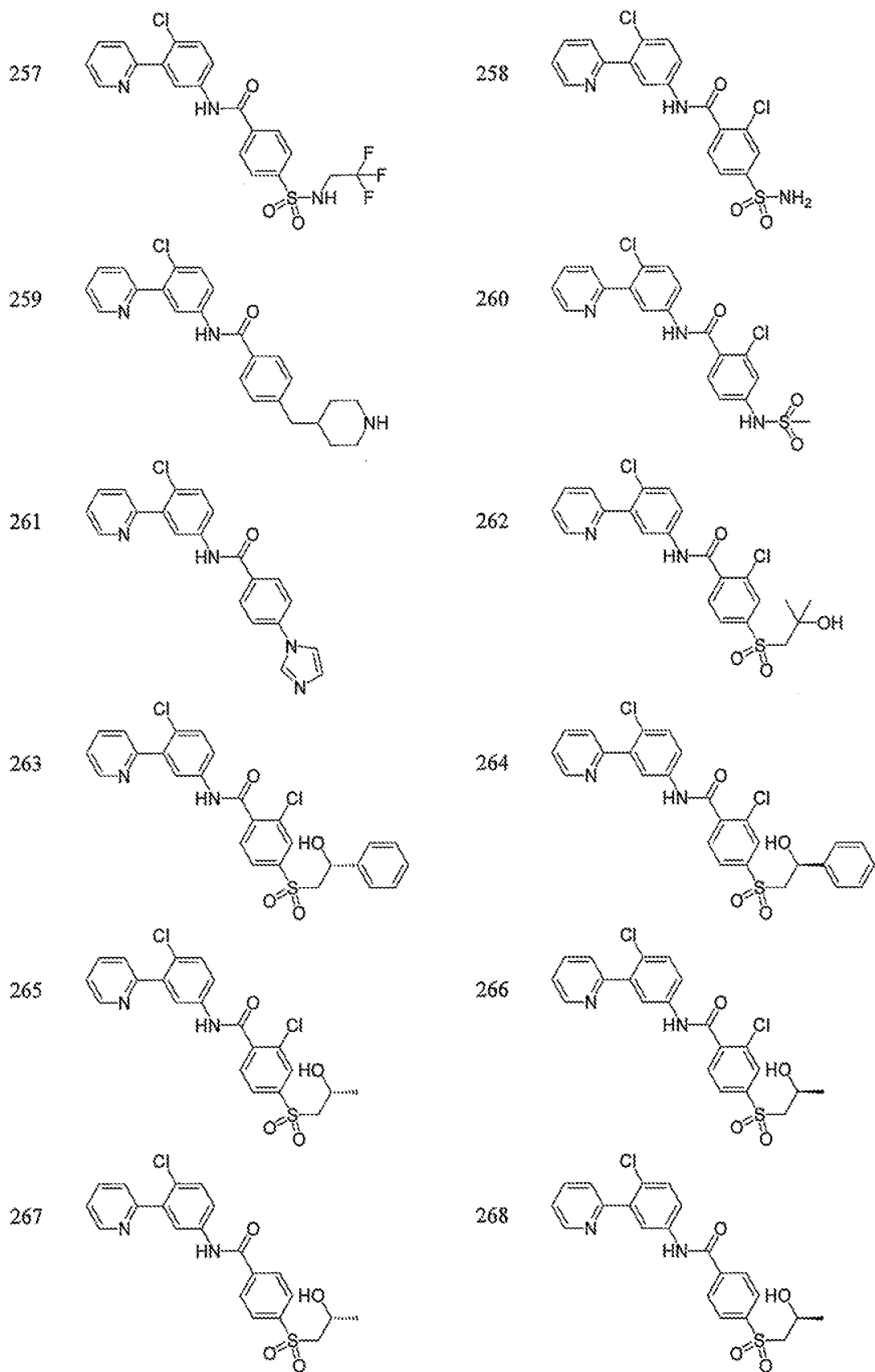


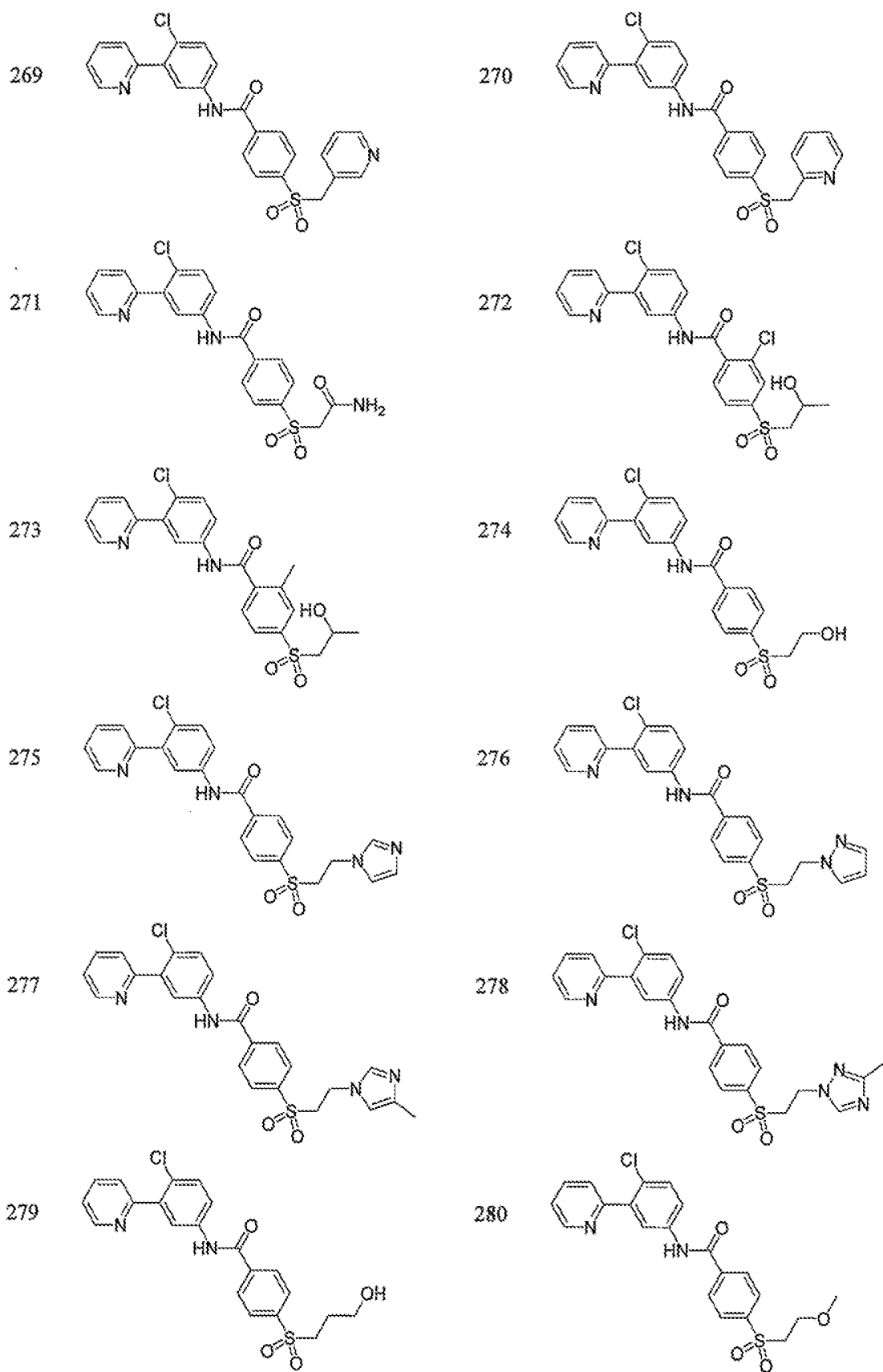


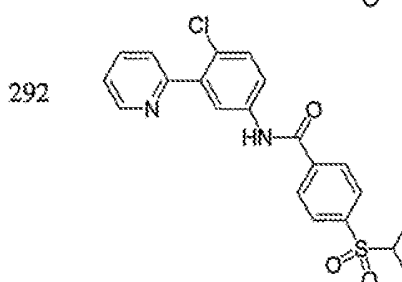
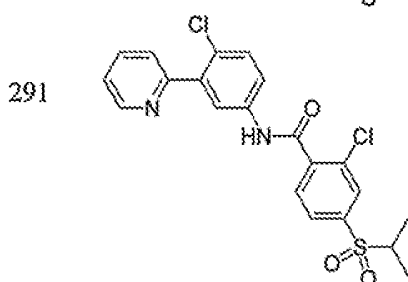
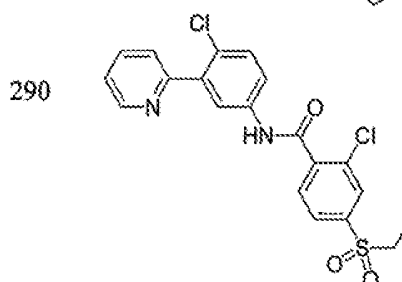
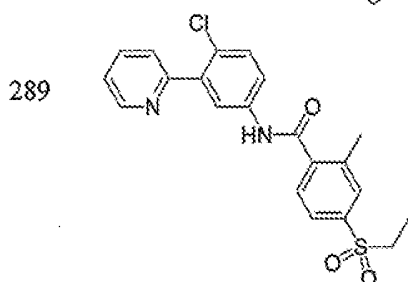
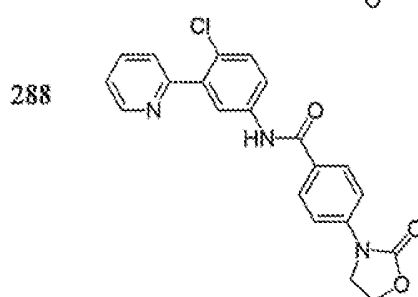
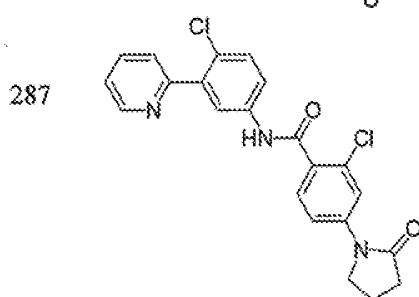
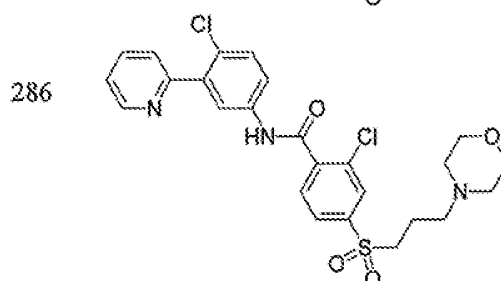
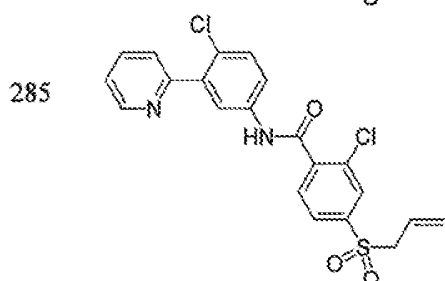
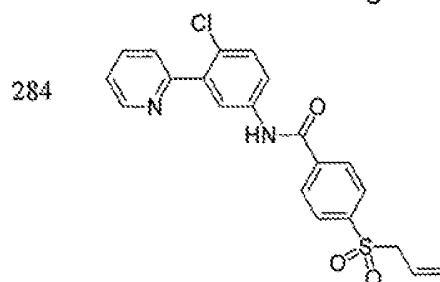
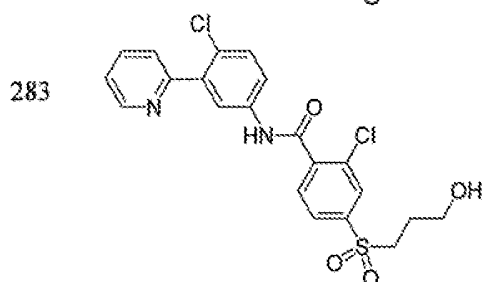
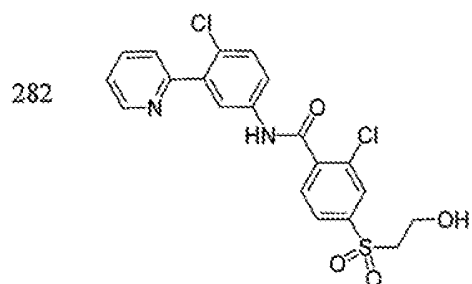
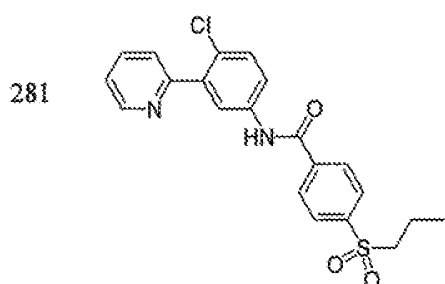


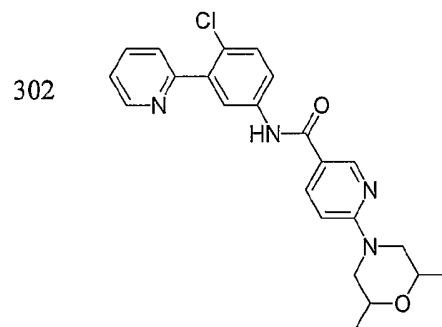
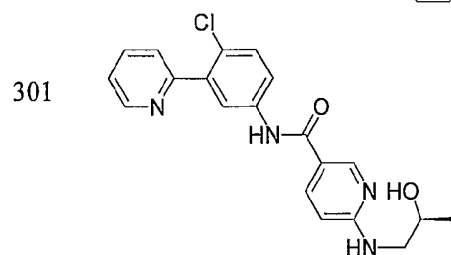
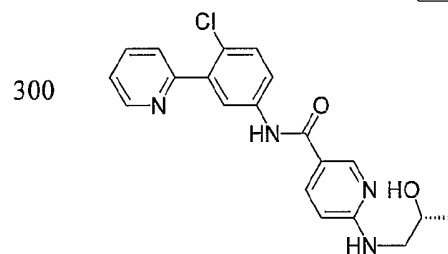
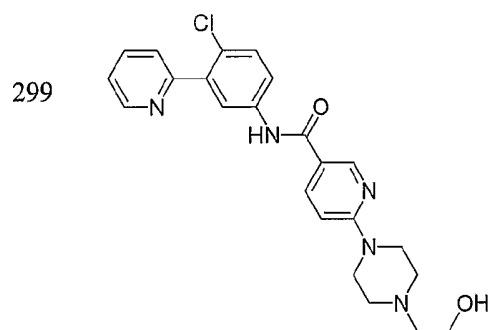
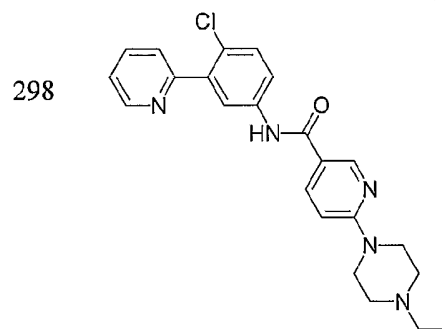
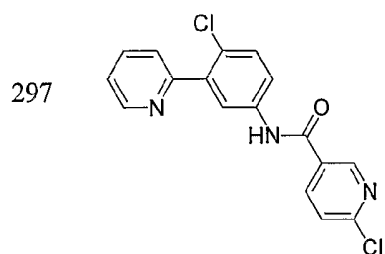
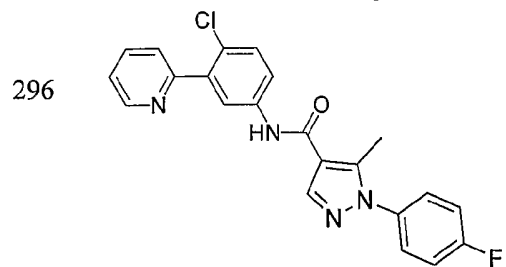
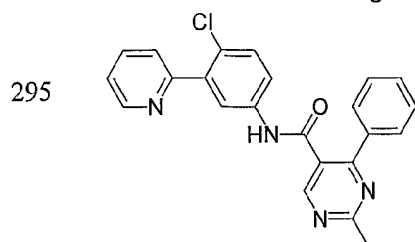
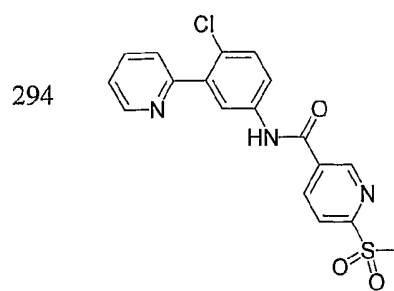
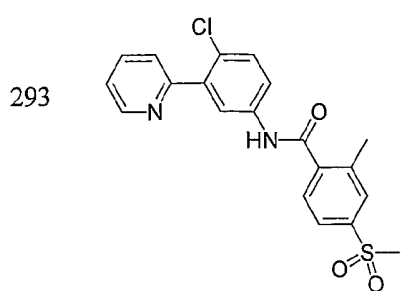


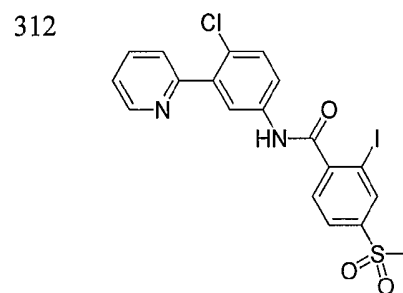
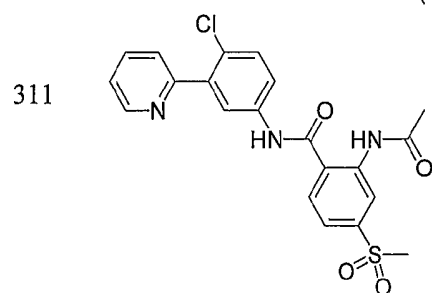
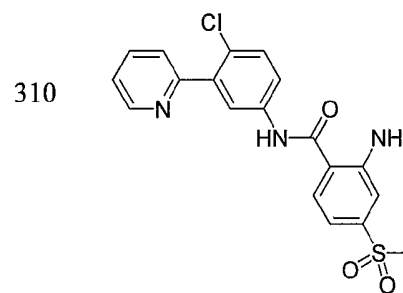
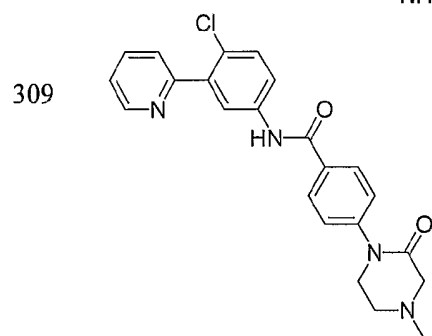
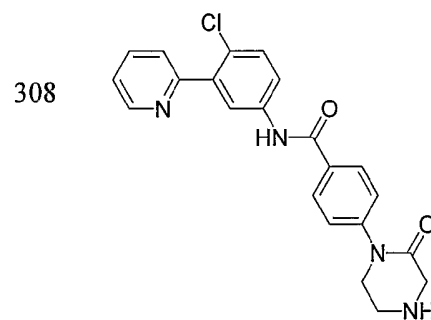
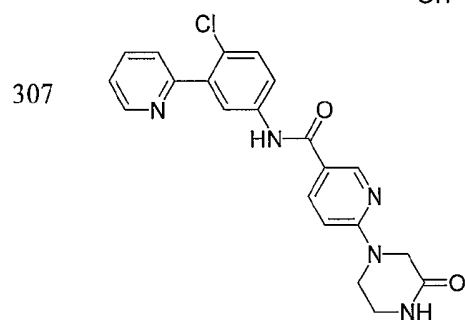
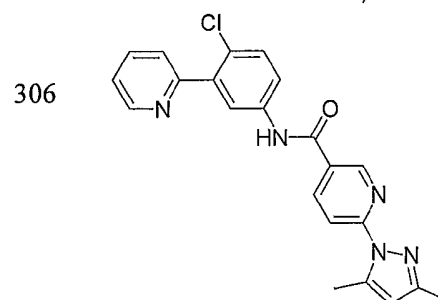
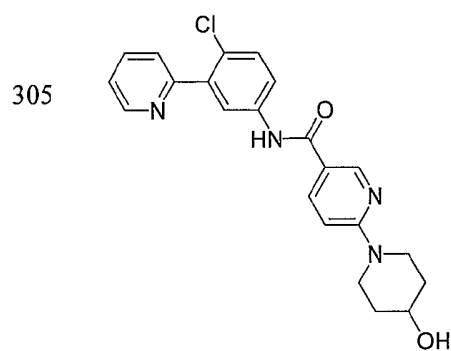
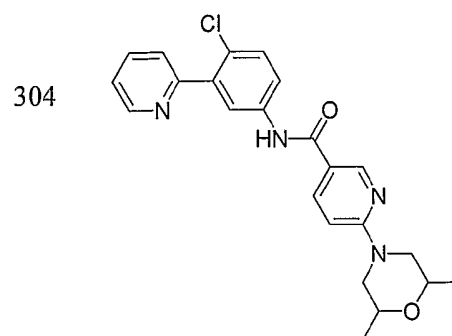
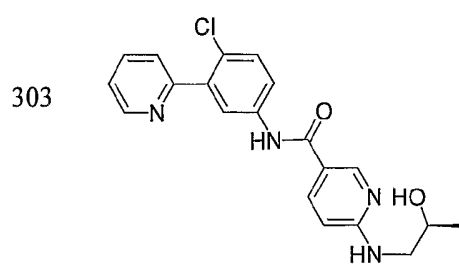


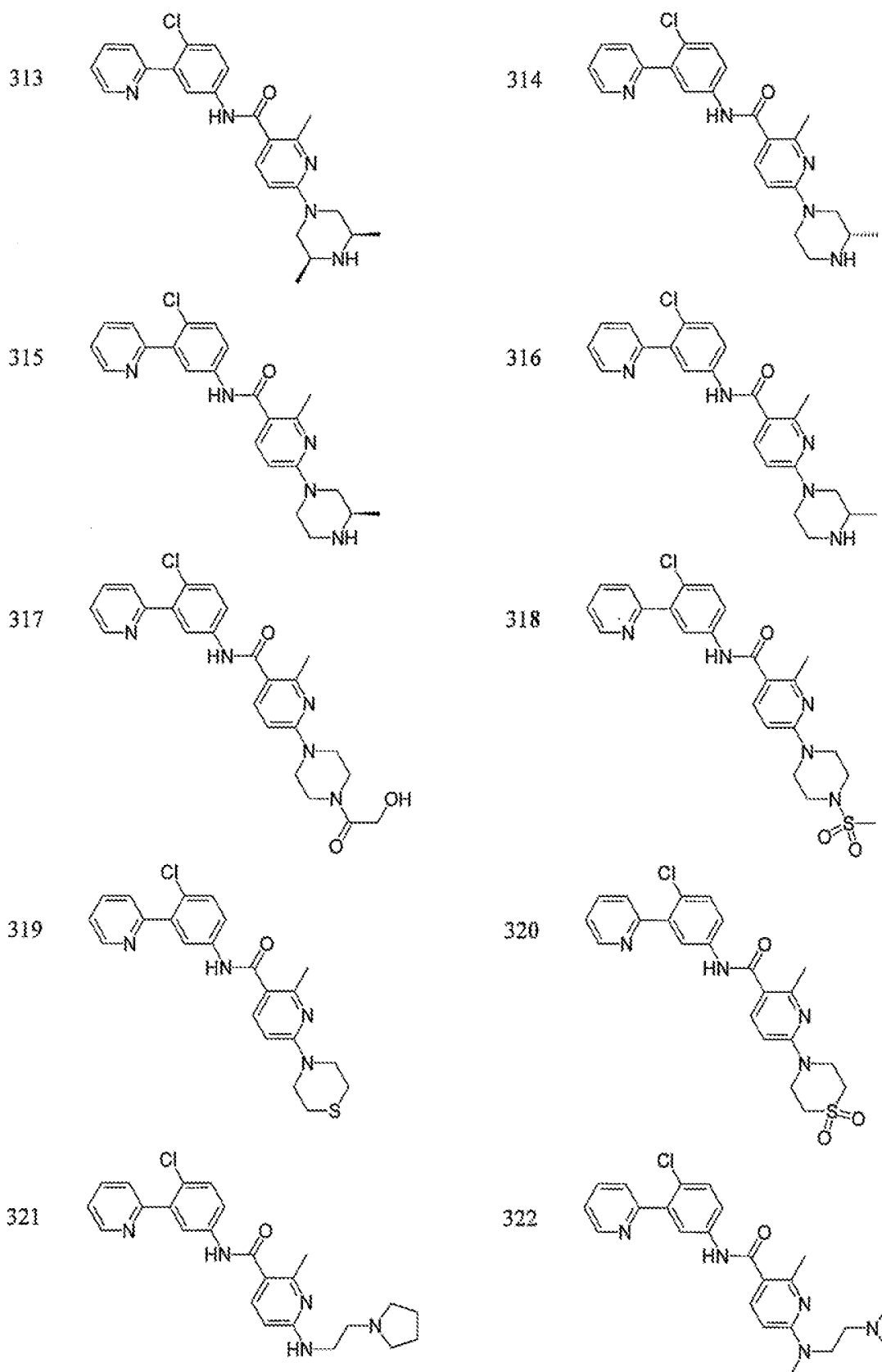


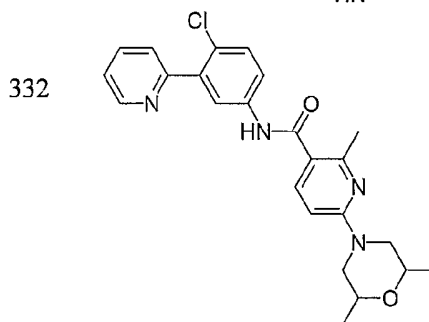
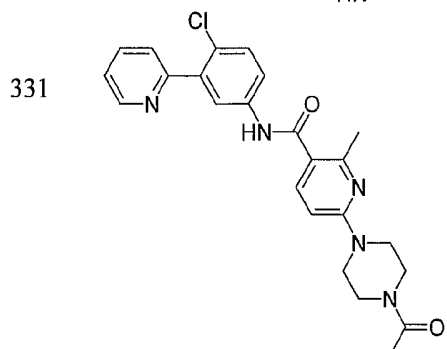
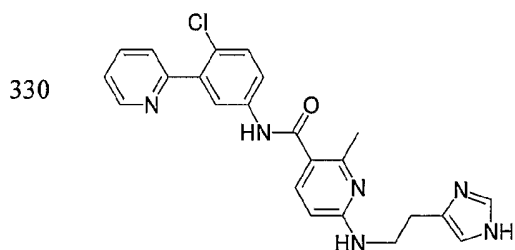
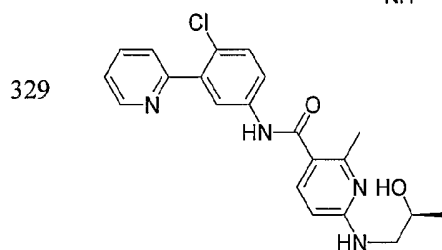
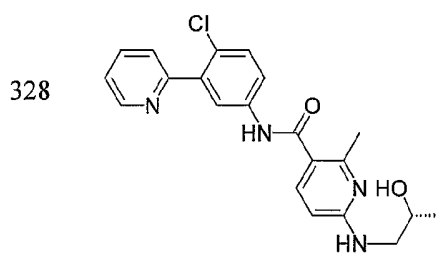
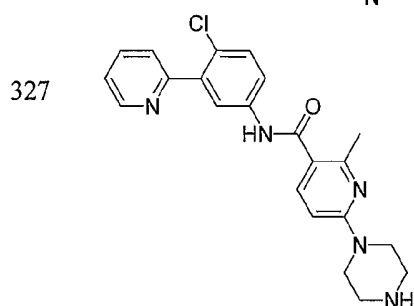
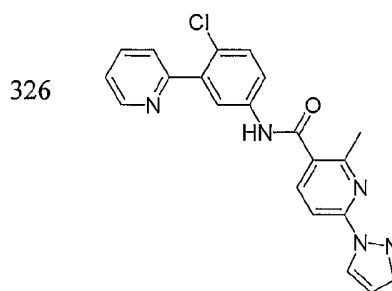
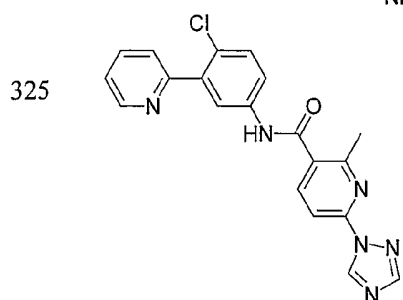
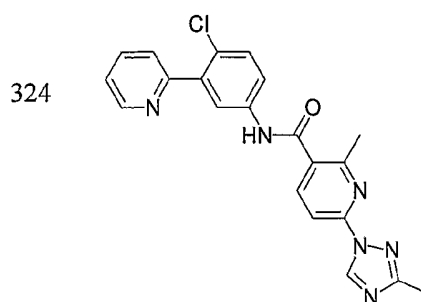
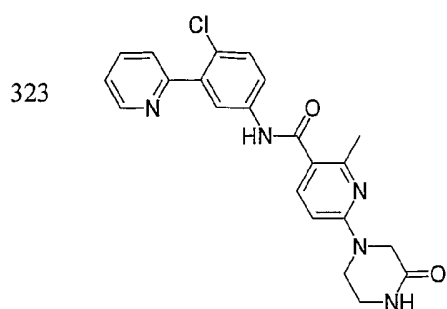


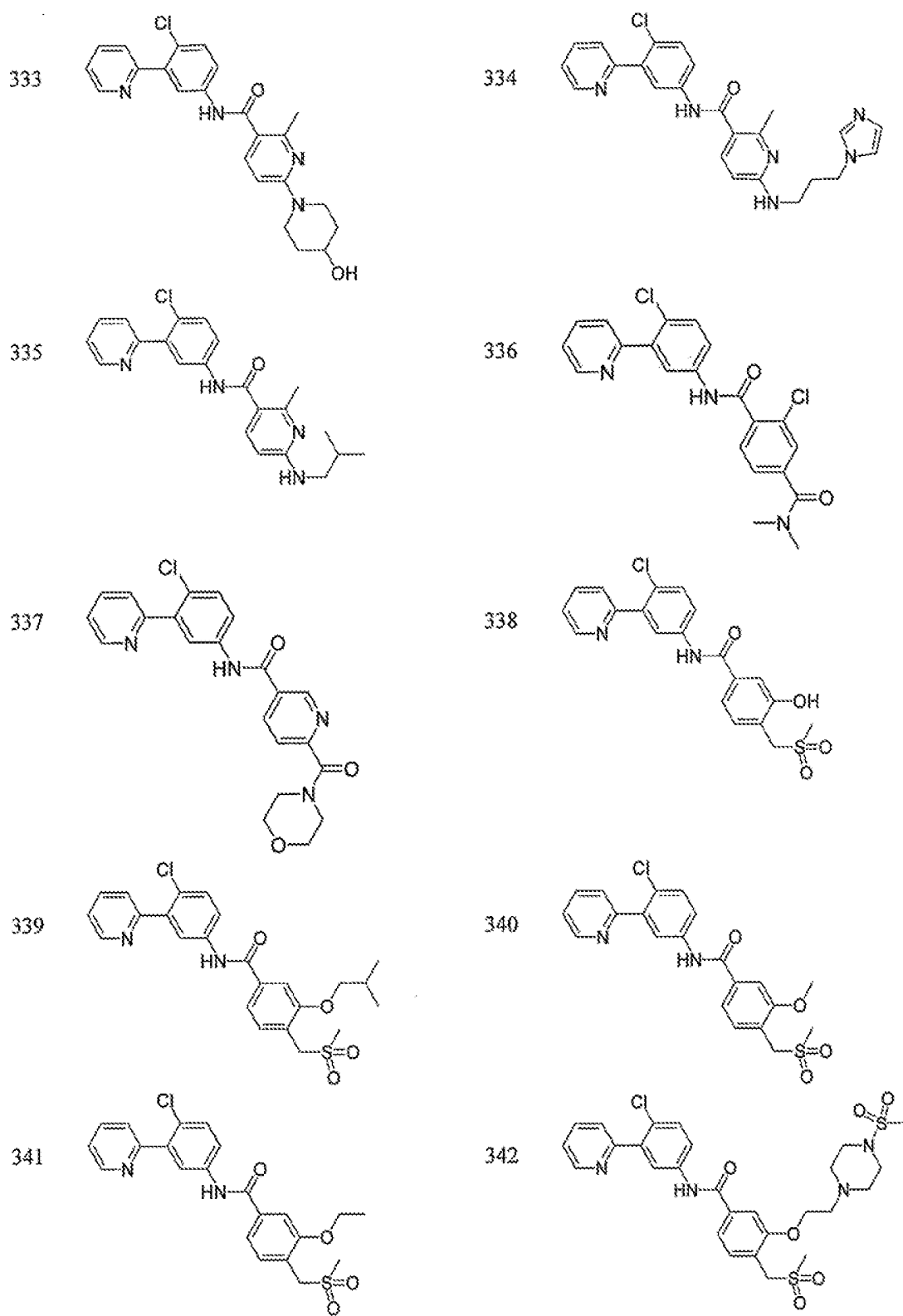


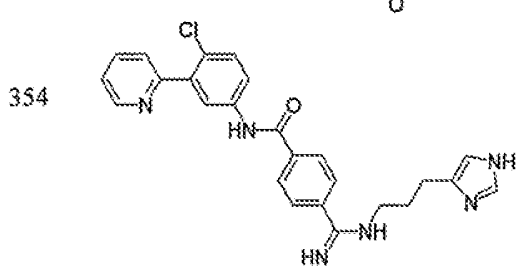
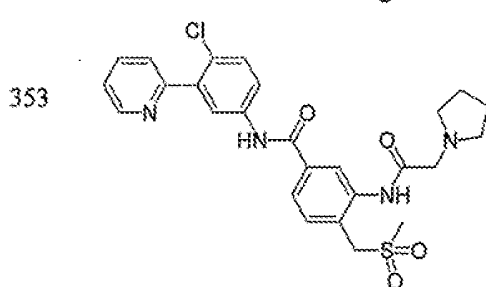
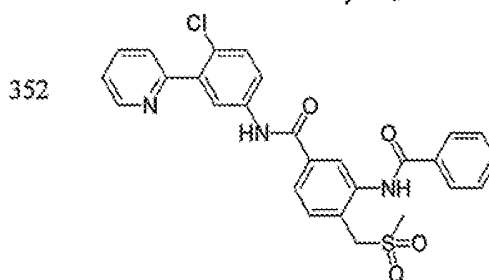
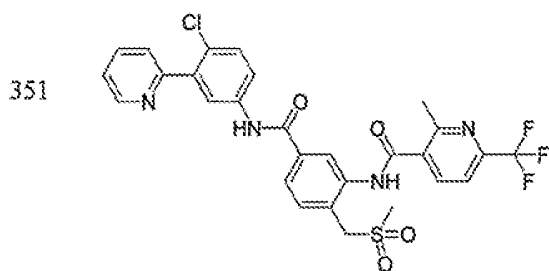
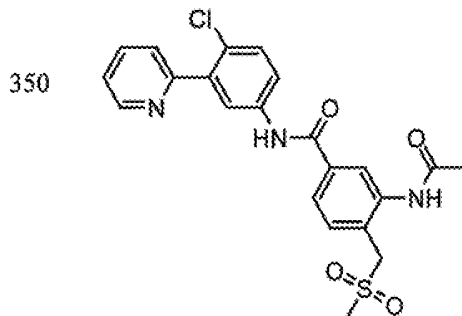
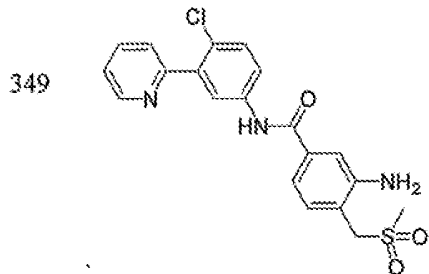
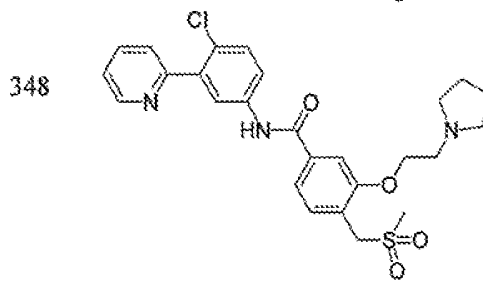
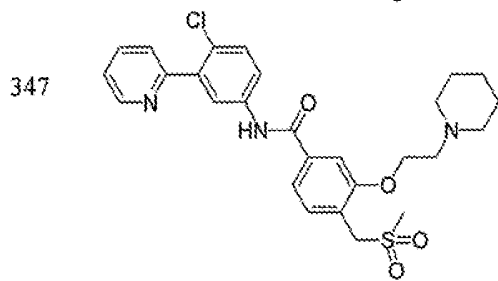
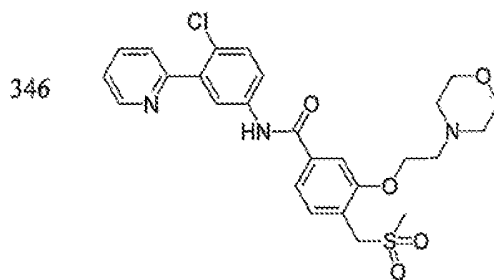
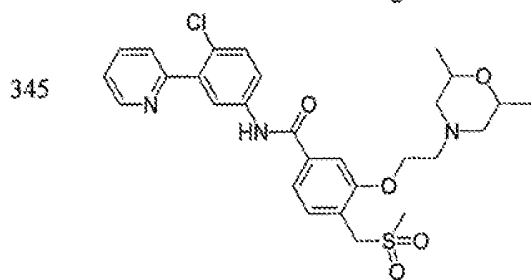
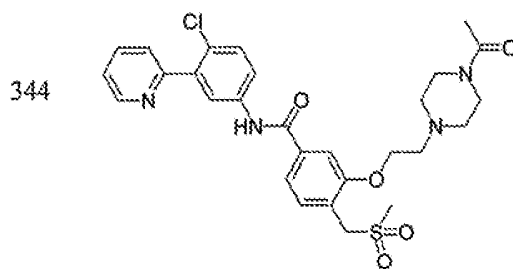
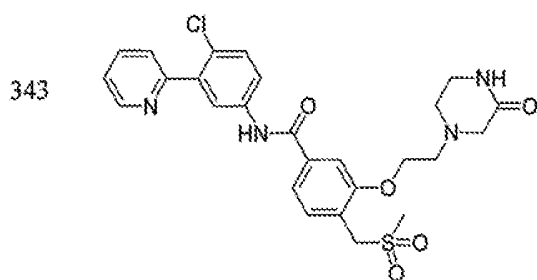


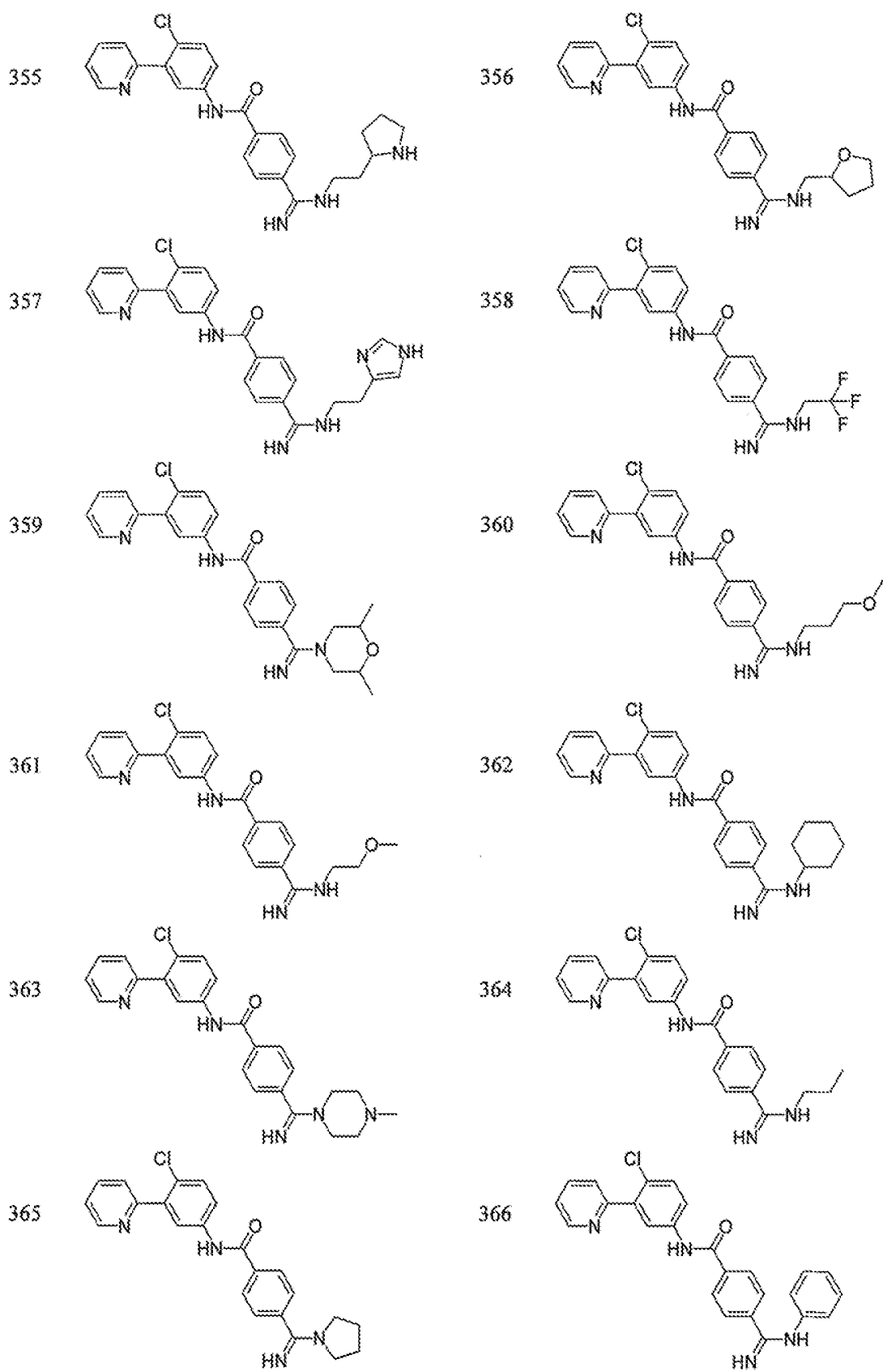


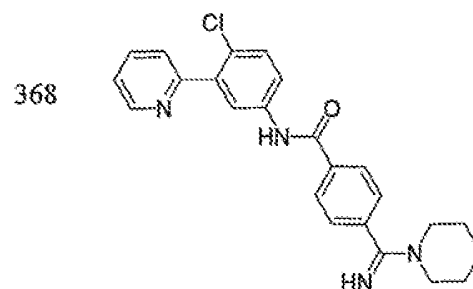
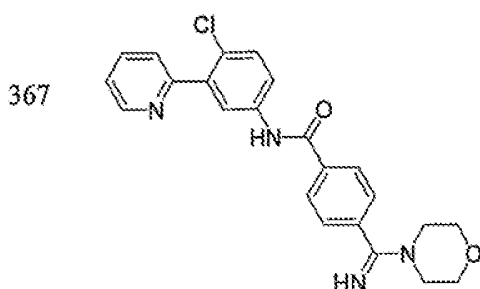












Os compostos da invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos. Por conseguinte, os compostos podem existir como diastereómeros, enantiómeros ou misturas destes. As sínteses dos compostos podem utilizar racematos, diastereómeros ou enantiómeros como materiais de partida ou como intermediários. Os compostos diastereoméricos podem ser separados por métodos de cromatográfica ou cristalização. Analogamente, as misturas enantioméricas podem ser separadas utilizando as mesmas técnicas ou outras conhecidas na técnica. Cada um dos átomos de carbono assimétricos pode estar na configuração R ou S e ambas estas configurações estão no âmbito da invenção.

A invenção também abrange pró-fármacos dos compostos descritos acima. Os pró-fármacos adequados incluem grupos de proteção de amino e proteção de carboxilo conhecidos, os quais são libertados, por exemplo hidrolisados, para produzir o composto parental nas condições fisiológicas. Uma classe particular de pró-fármacos são compostos nos quais um átomo de azoto num grupo amino, amidino, aminoalquilenoamino, iminoalquilenoamino ou guanidino está substituído com um grupo hidroxilo (OH), um grupo alquilcarbonilo (-CO-R), um grupo alcóxicarbonilo (-CO-OR), um grupo aciloxialquil-alcóxicarbonilo (-COO-R-O-CO-R) em que R é um grupo monovalente ou bivalente e como definido acima ou um grupo possuindo a fórmula -C(O)-O-CP1P2-

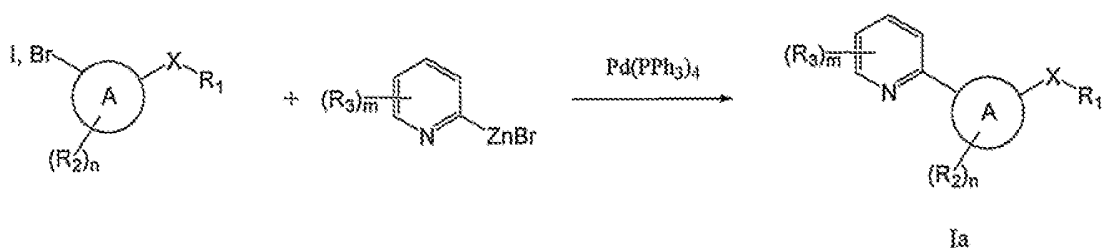
haloalquilo, em que P1 e P2 são iguais ou diferentes e são H, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, halo alquilo inferior ou arilo. Os compostos pró-fármacos podem ser preparados fazendo reagir os compostos da invenção descritos acima com um composto de acilo ativado para ligar um átomo de azoto no composto da invenção ao carbonilo do composto acilo ativado. Os compostos de carbonilo ativados adequados contêm um bom grupo de saída ligado ao carbono do carbonilo e incluem halogenetos de acilo, acilaminas, sais de acil-piridínio, acilalcóxidos, em particular acilfenóxidos tais como p-nitrofenoxiacilo, dinitrofenoxiacilo, fluorofenoxiacilo e difluorofenoxiacilo. As reações são geralmente exotérmicas e são realizadas em solventes inertes a temperaturas reduzidas tais como -78 até cerca de 50°C. As reações também são geralmente realizadas na presença de uma base inorgânica tal como carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio, ou uma base orgânica tal como uma amina, incluindo piridina, TEA, etc. Um modo de preparação de pró-fármacos é descrito em USSN 08/843,369 apresentada em 15 de Abril de 1997 (correspondente à publicação PCT WO9846576) cujos conteúdos são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

SÍNTESE

Os compostos da invenção são preparados utilizando técnicas de síntese orgânica correntes a partir de materiais de partida e reagentes comercialmente disponíveis. Entender-se-á que procedimentos de síntese utilizados na preparação dos compostos da invenção dependerão dos substituintes particulares presentes num composto e que podem ser necessários vários procedimentos de proteção e desproteção como é corrente em síntese orgânica. Os compostos da

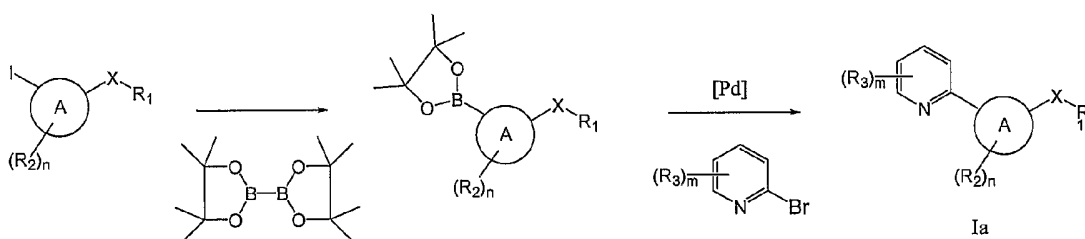
invenção nos quais Y está ausente podem ser preparados por um procedimento de acoplamento de Negishi de acordo com o seguinte esquema geral 1:

Esquema 1



No qual o brometo de piridil-zinco (ou alternativamente cloreto de piridil-zinco) é feito reagir com um anel A substituído com iodo ou bromo para dar o composto final Ia. Alternativamente, os compostos Ia da invenção podem ser preparados utilizando uma reação de acoplamento de Suzuki de um anel A para borilado para proporcionar uma ligação direta entre o piridilo apropriado e o anel A de acordo com o esquema 2.

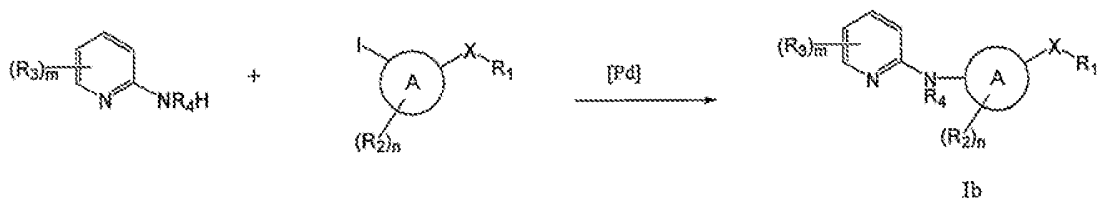
Esquema 2



Um anel A substituído com halogéneo é feito reagir com um éster de boro tal como diborano de pinacol na presença de catalisador de paládio tal como PdCl₂(dppf) e o éster de boronato resultante é aquecido com uma piridina substituída com halogéneo em 2 e um catalisador de paládio para dar um composto final Ia da invenção.

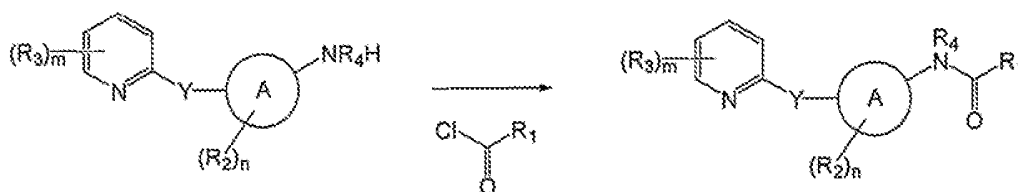
Os compostos da invenção nos quais Y é NR₄ podem ser preparados por aminação catalisada com paládio de um anel A substituído com halogéneo com a 2-aminopiridina desejada de acordo com o esquema 3.

Esquema 3



Os compostos da invenção nos quais X é NR₄CO podem ser preparados pelo esquema geral 4 nos quais um anel A substituído com amina é feito reagir com o cloreto de ácido desejado Cl-C(O)-R₁.

Esquema 4

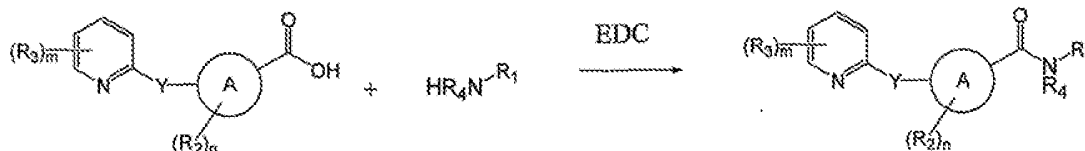


Alternativamente, estes compostos podem ser preparados por acoplamento catalisado com EDC de um anel A substituído com carboxilo com um grupo R₁ substituído com amina, isto é, R₁-NR₄H. O mesmo esquema pode ser utilizado para preparar os compostos de tioamida da invenção, isto é, X é NR₄C(S), utilizando um cloreto de tioácido apropriado Cl-C(S)-R₁ no passo de acilação.

Os compostos da invenção nos quais X é C(O)NR₄ podem ser analogamente preparados fazendo reagir um anel A

substituído com amina com um grupo R_1 substituído com carboxilo e catalisador de EDC de acordo com o esquema 5.

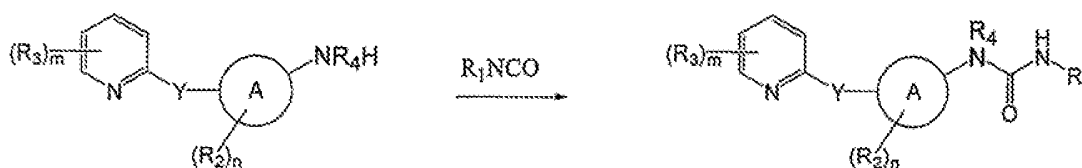
Esquema 5



Um esquema semelhante pode ser utilizado para preparar compostos de tioamida da invenção, isto é, X é $C(S)NR_4$, utilizando um anel A substituído com ácido tióico apropriado (por exemplo $-C(S)OH$) ou convertendo a amida com reagente de Lawesson.

Os compostos da invenção nos quais X é $NR_4C(O)NH$ podem ser preparados de acordo com o esquema geral 6 fazendo reagir um anel A substituído com amina com o isocianato apropriado R_1-NCO .

Esquema 6

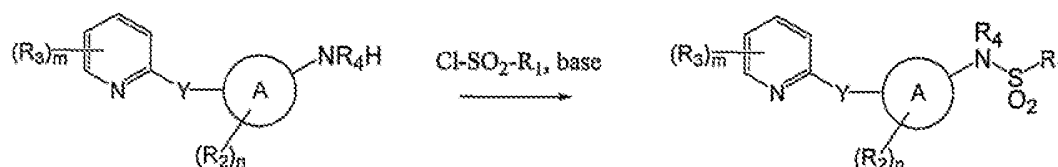


O mesmo esquema pode ser utilizado para preparar compostos de tioureia da invenção, isto é, X é $NR_4C(S)NH$, utilizando um isotiocianato apropriado R_1-NCS em vez do isocianato R_1-NCO .

Os compostos da invenção nos quais X é NR_4SO_2 podem ser preparados de acordo com o esquema geral 7 fazendo reagir um anel A substituído com amina com o cloreto de sulfonilo

apropriado $R_1-S(O_2)Cl$ na presença de uma base não nucleófila tal como TEA ou diisopropiletilamina para formar a sulfonamida desejada.

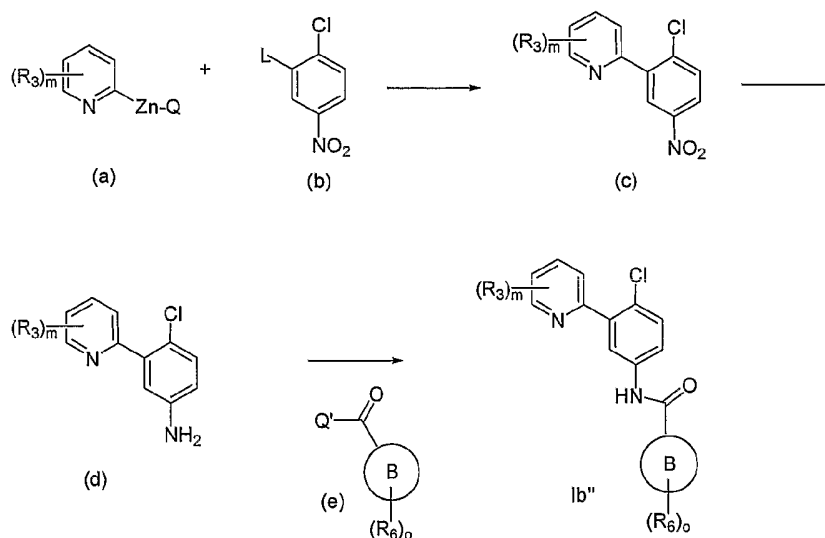
Esquema 7



Os compostos da invenção nos quais X é NR_4SO são analogamente preparados utilizando o cloreto de sulfinilo apropriado $R_1-SO-Cl$ em vez do cloreto de sulfonilo $R_1-S(O_2)Cl$.

Os compostos da invenção possuindo a estrutura de fórmula Ib' na qual X é $NHCO$ (isto é, fórmula Ib'') podem ser preparados de acordo com o esquema geral 8 no qual R_3 , R_6 , m e o são como aqui definidos e Q é Cl, Br ou I; Q' é halogéneo, OH, OR em que R é um grupo de ativação; L é Br, I ou OTf (por exemplo $O-SO_2-CF_3$):

Esquema 8



O reagente de halogeneto de zinco piridina (a) é feito reagir com o reagente 2-cloro-5-nitro-benzeno (b) numa reação de acoplamento de Negishi na presença de um catalisador adequado tal como complexo de tetraquis(trifenilfosfina) paládio ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$). Numa forma de realização particular, o catalisador de tetraquis(trifenilfosfina) paládio é estabilizado com trifenilfosfina (PPh_3). Numa forma de realização particular Q é Br. Numa forma de realização particular L é L. Numa forma de realização particular, a reação de acoplamento é realizada desde cerca de 50°C até cerca de 60°C .

O reagente de nitrobenzeno (b) pode ser obtido a partir da ativação da amina correspondente (isto é, 2-cloro-5-nitroanilina) numa solução aquosa de ácido sulfúrico com nitrito de sódio e substituindo com um grupo L (por exemplo com KI, KBr). Numa forma de realização particular, L é L. Numa forma de realização particular a reação é realizada a menos de cerca de 15°C .

O intermediário (c) resultante é reduzido, por exemplo com Fe, Zn ou SnCl_2 em presença de ácido para dar o intermediário amina (d). Numa forma de realização particular, o intermediário (c) é reduzido com Fe, por exemplo, na presença de AcOH em EtOH. Numa forma de realização particular, o intermediário (c) é reduzido com Zn, por exemplo na presença de AcOH em EtOH. Num forma de realização particular, o intermediário (c) é reduzido com SnCl_2 , por exemplo na presença de HCl em EtOH. Numa forma de realização particular a reação de redução é realizada a cerca de 60°C .

Finalmente, o intermediário (d) é feito reagir com um ácido ativado (e) para produzir o composto final Ib". Numa forma

de realização particular, o ácido ativado (e) é um halogeneto de ácido (por exemplo Q' é cloreto) ou éster ativado (por exemplo Q' é O-EDC). Numa forma de realização particular, a reação final é realizada a cerca de 0°C.

Os compostos da invenção inibem a sinalização de hedgehog e são úteis para o tratamento de cancros associados à sinalização de hedgehog aberrante, por exemplo quando a Patched não consegue reprimir ou reprime inadequadamente o Smoothened (perda de função fenótipo de Ptc) e/ou quando o Smoothened está ativo independentemente da regressão da Patched (ganho de função fenótipo de Smo). Exemplos desses tipos de cancro incluem carcinoma basocelular, tumores neuroectodérmicos tais como meduloblastoma, meningioma, hemangioma, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma escamoso do pulmão, carcinoma das células pequenas do pulmão, carcinoma das células não pequenas do pulmão, condrossarcoma, carcinoma da mama, rabdomiossarcoma, cancro esofágico, cancro do estômago, cancro do aparelho biliar, carcinoma renal, carcinoma da tireóide. Os compostos da invenção podem ser administrados antes, concomitantemente ou após administração de outros tratamentos anticancerígenos tais como terapia de radiação ou quimioterapia. Os compostos quimioterapêuticos citostáticos adequados incluem, mas não se limitam a (i) antimetabolitos, tais como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gencitabina, hidroxiureia ou metotrexato; (ii) agentes de fragmentação de ADN, tal como bleomicina, (iii) agentes de reticulação de ADN, tais como clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida ou mostarda de azoto; (iv) agentes intercalantes tais como adriamicina (doxorubicina) ou mitoxantrona; (v) inibidores da síntese de proteínas, tais como L-asparaginase, ciclo-heximida, puromicina ou toxina da difteria; (vi) venenos da

topoisomerase I, tais como camptotecina ou topotecano; (vii) venenos da topoisomerase II, tais como etoposido (VP-16) ou teniposido; (viii) agentes dirigidos para microtúbulo, tais como colcemida, colchicina, paclitaxel, vinblastina ou vincristina; (ix) inibidores de cinase tais como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 571488) ou UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina); (x) agentes de investigação mistos tais como tioplatina, PS-341, butirato de fenilo, ET-18-OCH₃ ou inibidores da farnesil-transferase (L-739749, L-744832); polifenóis tais como quercetina, resveratrol, picetanol, galhato de epigalhocatequina, teaflavinas, flavanóis, procianidinas, ácido betulínico e seus derivados (xi) hormonas tais como glucocorticóides ou fenretinida; (xii) antagonistas hormonais, tais como tamoxifeno, finasterida ou antagonistas de LHRH. Numa forma de realização particular, os compostos da presente invenção são coadministrados com um composto citostático selecionado do grupo consistindo de cisplatina, doxorubicina, taxol, taxotere e mitomicina C.

Outra classe de compostos ativos que pode ser utilizada na presente invenção são aqueles que são capazes de sensibilizar para ou induzir a apoptose ligando-se a recetores de morte ("agonistas do recetor de morte"). Tais agonistas de recetores de morte incluem ligandos do recetor de morte tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), fator de necrose tumoral β (TNF- β , linfotoxina- α), LT-B (linfotoxina- β), TRAIL (Apo2L, ligando de DR4), ligando de CD95 (Fas, APO-1), ligando de TRAMP (DR3, Apo-3), ligando de DR6 bem como fragmentos e derivados de qualquer um dos referidos ligandos. Numa forma de realização particular, o ligando do recetor de morte é TNF- α . Noutra forma de realização particular o ligando do recetor de morte é Apo2L/TRAIL. Além disso, os agonistas dos recetores de

morte compreendem anticorpos agonistas contra os recetores de morte tais como os anticorpo anti-CD95, anticorpo anti-TRAIL-R1 (DR4), anticorpo anti-TRAIL-R2 (DR5), anticorpo anti-TRAIL-R3, anticorpo anti-TRAIL-R4, anticorpo anti-DR6, anticorpo anti-TNF-R1 e anticorpo anti-TRAMP (DR3) bem como fragmentos e derivados de qualquer um dos referidos anticorpos.

Para a finalidade de sensibilizar as células para a apoptose, os compostos da presente invenção também podem ser utilizados em associação com terapia de radiação. A frase "terapia de radiação" refere-se à utilização de radiação eletromagnética ou de partículas no tratamento de neoplasia. A terapia de radiação baseia-se no princípio de que a radiação de dose elevada administrada numa área alvo resultará na morte de células reprodutoras em tecidos tumorais e normais. O regímen de dosagem de radiação é geralmente definido em termos de dose de radiação absorvida (rad), tempo e fracionamento, e tem de ser cuidadosamente definida pelo oncologista. A quantidade de radiação que um doente recebe dependerá de várias considerações incluindo a localização do tumor em relação a outros órgãos do corpo e a extensão em que o tumor se espalhou. Os exemplos de agentes radioterapêuticos são proporcionados pela, mas não se limitam a, terapia radiação e são conhecidos na técnica (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993). Avanços recentes na terapia de radiação incluem a radiação de feixe externo conformal tridimensional, terapia de radiação de intensidade modulada (IMRT), radiocirurgia estereotáxica e braquiterapia (terapia de radiação intersticial), colocando a última a fonte of radiação diretamente no tumor como "sementes" implantadas. Estas modalidades de tratamento mais recentes

administram doses maiores de radiação no tumor, o que é responsável pela sua maior eficácia quando comparada com a terapia de radiação externa corrente.

A radiação ionizante com radionuclídeos emissores beta é considerada a mais útil para aplicações radioterapêuticas devido à transferência de energia linear (LET) moderada da partícula ionizante (eletrão) e ao seu alcance intermédio (tipicamente vários milímetros no tecido). Os raios gama administram dosagens a níveis mais baixos ao longo de distâncias muito maiores. As partículas alfa representam o outro extremo, elas administram dosagens LET muito altas, mas têm um alcance extremamente limitado e, por conseguinte, têm de estar em contacto íntimo com as células do tecido a ser tratado. Além disso, os emissores alfa são geralmente metais pesados, o que limita a química possível e apresenta riscos excessivos de fuga do radionuclídeo da área a ser tratada. Dependendo do tumor a ser tratado, todos os tipos de emissores são concebíveis no âmbito da presente invenção. Além disso, a presente invenção abrange tipos de radiação não ionizante como, por exemplo, radiação ultravioleta (UV), radiação visível de alta energia, radiação de micro-ondas (terapia de hipertermia), radiação de infravermelho (IR) e lasers. Numa forma de realização particular da presente invenção é aplicada radiação UV.

Os compostos da invenção inibem a angiogénese e são por conseguinte úteis no tratamento de doenças ou condições mediadas pela angiogénese tais como tumores, em particular tumores sólidos tais como do cólon, pulmão, pancreático, ovariano, mama e glioma. Além disso, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de degenerescência macular por exemplo degenerescência macular húmida relacionada com a idade. Os compostos da invenção também

são úteis para o tratamento de doenças inflamatórias/imunes tais como doença de Crohn, doença inflamatória do intestino, síndrome de Sjogren, asma, rejeição de transplante de órgão, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, artrite psoriática, psoríase e esclerose múltipla. Os compostos da invenção também são úteis como um depilatórios.

A invenção também inclui composições farmacêuticas ou medicamentos contendo os compostos da invenção e um veículo, diluente ou excipiente terapêuticamente inerte, bem como métodos de utilização dos compostos da invenção para preparar tais composições e medicamentos. Tipicamente, os compostos da invenção utilizados nos métodos da invenção são formulados misturando-os, à temperatura ambiente, ao pH apropriado e ao grau de pureza desejado, com veículos fisiologicamente aceitável, isto é, veículos que não são tóxicos para os recetores às dosagens e concentrações utilizadas numa forma de administração galênica. O pH da formulação depende principalmente da utilização particular e da concentração de composto, mas pode variar desde cerca de 3 até cerca de 8. Uma formulação particular é um tampão de acetato a pH 5. Os compostos a serem aqui utilizados podem estar numa formulação estéril. O composto pode ser conservado como uma composição sólida, embora sejam aceitáveis formulações liofilizadas ou soluções aquosas.

A composição da invenção será formulada, medicada e administrada de uma maneira coerente com a boa prática médica. Os fatores a ter em consideração neste contexto incluem o distúrbio particular a ser tratado, o mamífero particular a ser tratado, o estado clínico do doente particular, a causa do distúrbio, o sítio de administração do agente, o método de administração, o plano de

administração e outros fatores conhecidos dos médicos assistentes. A "quantidade eficaz" de composto a ser administrada será governada por tais considerações e é a quantidade mínima necessária para diminuir a sinalização pela via hedgehog ou, de outro modo, é a quantidade mínima necessária para originar uma redução e tamanho, volume ou massa de um tumor que é sensível à sinalização de hedgehog, ou uma redução no aumento de tamanho, volume ou massa desse tumor relativamente ao aumento na ausência de administração do composto da invenção. Alternativamente "quantidade eficaz" do composto significa a quantidade necessária para reduzir o número de células malignas ou a velocidade de aumento do número de células malignas. Alternativamente, "quantidade eficaz" é a quantidade do composto da invenção necessária para aumentar a sobrevivência de doentes que padecem de um tumor sensível à via anti-hedgehog. Essa quantidade pode ser abaixo da quantidade que é tóxica para células normais ou para o mamífero como um todo. Com respeito a indicações não malignas, "quantidade eficaz" significa a quantidade de composto da invenção necessária para diminuir a gravidade da indicação particular ou seus sintomas.

Geralmente, a quantidade farmacologicamente eficaz inicial do composto da invenção administrado por via parentérica por dose situar-se-á na gama de cerca de 0,01 até cerca de 100 mg/kg, por exemplo cerca de 0,1 até cerca de 20 mg/kg de peso corporal do doente por dia, por exemplo cerca de 0,3 até cerca de 15 mg/kg/dia. As formas de dosagem unitárias orais, tais como comprimidos e cápsulas, podem conter desde cerca de 25 até cerca de 1000 mg do composto da invenção.

O composto da invenção pode ser administrado por qualquer meio adequado, incluindo administração oral, tópica, transdérmica, parentérica, subcutânea, retal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, e, se desejado para tratamento local, intralesional. As infusões parentéricas incluem a administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea. Um exemplo de uma forma de dosagem oral adequada é um comprimido contendo cerca de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg ou 500 mg do composto da invenção formulado com cerca de 90-30 mg de lactose anidra, cerca de 5-40 mg de croscarmelose sódica, cerca de 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 e cerca de 1-10 mg de estearato de magnésio. Os ingredientes em pó são inicialmente misturados em conjunto e em seguida misturados com uma solução do PVP. A composição resultante pode ser seca, granulada, misturada com o estearato de magnésio e prensada na forma de comprimido utilizando equipamento convencional. Uma formulação de aerossol pode ser preparada dissolvendo o composto, por exemplo 5-400 mg, da invenção numa solução tampão adequada, por exemplo um tampão de fosfato, adicionando um tonificante, por exemplo um sal tal como cloreto de sódio, se desejado. A solução é tipicamente filtrada, por exemplo utilizando um filtro de 0,2 micron, para remover impurezas e contaminantes. As formulações tópicas incluem pomadas, cremes, loções, pós, soluções, pessários, formulações para pulverização, aerossóis e cápsulas. As pomadas e cremes podem ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de espessantes e/ou gelificantes e/ou solventes adequados. Tais bases podem incluir água e/ou um óleo tal como uma parafina líquida ou um óleo vegetal tal como óleo de amendoim ou óleo de rícino ou um solvente tal como um polietileno glicol. Os espessantes que podem ser utilizados incluem parafina mole,

estearato de alumínio, álcool cetostearílico, polietileno glicóis, cera microcristalina e cera de abelha. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e podem conter um ou mais emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensão ou espessantes. Os pós para aplicação externa podem ser preparados com a ajuda de qualquer base em pó adequada, por exemplo, talco, lactose ou amido. As gotas podem ser formuladas com uma base aquosa ou não aquosa compreendendo também um ou mais dispersantes, solubilizantes ou agentes de suspensão.

EXEMPLOS

A invenção será mais completamente compreendida por referência aos seguintes exemplos. No entanto, eles não deverão ser interpretados como limitando o âmbito da invenção. As abreviaturas aqui utilizadas são como se segue:

BuOH: butanol;

DIPEA: diisopropiletilamina;

DMA: N,N-dimetilacetamida;

DMAP: 4- dimetilaminopiridina;

DME: 1,2-dimetoxietano;

DMF: dimetilformamida;

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;

HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-
1,1,3,3-tetrametilurônio;

HPLC: cromatografia líquida de alta pressão

MPLC: cromatografia líquida de média pressão

NBS: N-Bromossuccinimida;

TEA: Trietilamina;

TASF: difluorotrimetilsilicato de
tris(dimetilamino)sulfônio;

THF: tetra-hidrofurano;

EtOH: Etanol;

MeOH: Metanol;

OL: microlitro

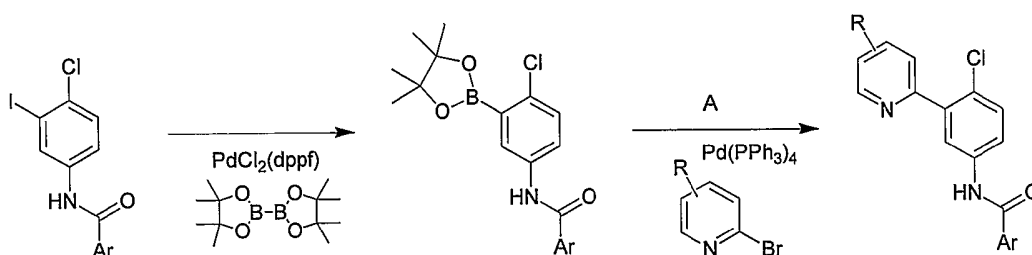
Todos os reagentes foram obtidos comercialmente, salvo indicação em contrário. As reações foram realizadas utilizando material de vidro seco na estufa sob uma atmosfera de azoto. Os líquidos e soluções sensíveis ao ar e humidade foram transferidos via seringa ou cânulas em aço inoxidável. As soluções orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida (ca. 15 mm Hg) por evaporação rotativa. Salvo indicação em contrário, todos os solventes utilizados foram obtidos comercialmente. A purificação cromatográfica de produtos foi conseguida utilizando de um Isco CombiFlash Companion e meios. Os tempos de reação são dados apenas para ilustração. O curso das reações foi seguido por cromatografia em camada fina (TLC) e cromatografia líquida-espetrometria de massa (LC-MS). A cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas de sílica gel 60 F₂₅₄ EM Science (250 µm). A visualização do cromatograma desenvolvido foi conseguida por desativação de fluorescência. Os LC-MS foram adquiridos com um LC Shimadzu 10AD LC numa coluna Fenomenex (50 × 4,6 mm, 5 µm) a funcionar a 3 mL/min. Foi utilizado um detetor Shimadzu SPD-10A monitorizando a 214 e 254 nm. A espetrometria de massa de quadrupolo simples foi realizada num espetrómetro de massa Applied Biosystems. Os espetros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos num espetrómetro Varian Inova a funcionar a 400 MHz para o ¹H e estão referenciados internamente em relação ao tetrametilsilano (TMS) em partes por milhão (ppm). Os dados de RMN de ¹H são registados como se segue: desvios químicos (δ, ppm), multiplicidade (s, singlete; sl, singlete largo; d,

duplete; t, tripleto; q, quarteto; quint, quinteto; sext, sexteto; hept, hepteto; m, multiplete; ml, multipleteo largo) e integração. A estrutura e pureza de todos os produtos finais foram avaliadas através de pelo menos uma das técnicas seguintes: LC-MS, RMN, TLC.

Exemplo 1 Procedimento Geral

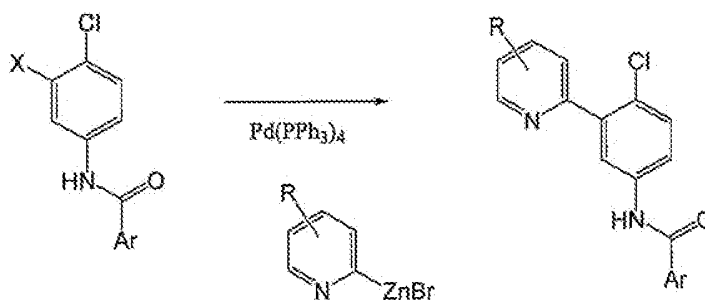
Os compostos dos exemplos 2-51 foram preparados de acordo com os procedimentos gerais seguintes.

A: Procedimento de Acoplamento de Suzuki



Adicionou-se carbonato de potássio aq. 2 M (5,0 eq) e mistura de tolueno:etanol 4:1 (2,5 mL) a um frasco de micro-ondas carregado com o éster de boronato apropriado (2,6 eq), halogeneto de arilo (0,35 mmol, 1,0 eq) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 eq). O frasco foi selado e aquecido sob agitação no micro-ondas a 160 °C durante dez minutos. A solução foi vertida sobre Hidróxido de sódio aq. 2 M (20 mL), extraída com acetato de etilo (2 x 20 mL), seca (MgSO_4) e concentrada. A purificação do produto em bruto por cromatografia sobre sílica gel (condições dadas abaixo) proporcionou o produto desejado

B: Procedimento de Acoplamento de Negishi



X = I ou Br

R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

Adicionou-se brometo de aril-zinco (0,5 M em THF, 2,5 eq) a um frasco de micro-ondas seco na estufa carregado com o halogeneto de arilo apropriado (1,0 eq) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,04 eq). O frasco foi selado e aquecido sob agitação no micro-ondas a 140°C durante 10 minutos. A mistura reacional em bruto foi concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel (condições dadas abaixo) para proporcionar o produto desejado

C: Redução com Ferro do Grupo Nitro de Arilo

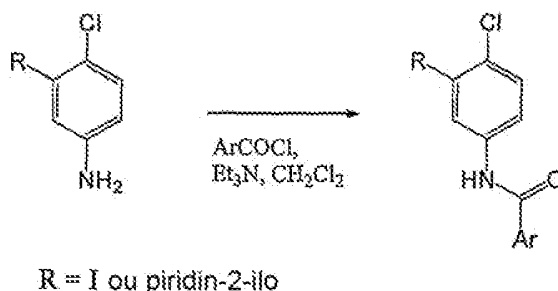


R = I ou piridin-2-ilo

Adicionou-se lentamente o arilnitro apropriado (1 mmol, 1 eq) em AcOH/EtOH (1:1, 0,42 M) a uma solução de ferro em pó (6,0 eq) em AcOH/EtOH (1:2, 2 M) a 60°C . A solução foi agitada a 70°C durante 30-60 minutos. A mistura reacional foi arrefecida até 23°C , filtrada através de celite, lavada com acetato de etilo e concentrada. O resíduo oleoso foi dissolvido em acetato de etilo (30 mL), lavado com

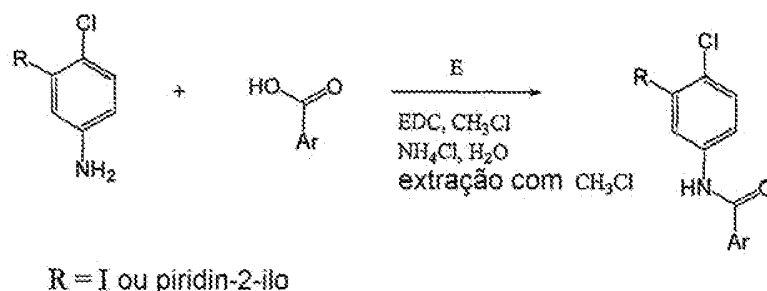
NaHCO₃ aq. saturado (2 × 15 mL) e água (2 × 10 mL), seco (MgSO₄) e concentrado. O resíduo oleoso foi utilizado sem mais purificação.

D: Formação de Ligação Amida



Adicionou-se cloreto de ácido (1,05-1,1 eq) a uma solução de anilina (1,0 eq) e TEA (1,1-1,5 eq) em cloreto de metileno à temperatura indicada. A solução foi agitada durante 0,5-3 horas, vertida sobre NaHCO₃ aq. saturado, extraída duas vezes com cloreto de metileno, seca (MgSO₄) e concentrada. A purificação do produto em bruto por cromatografia sobre sílica gel (condições dadas abaixo) proporcionou o produto desejado.

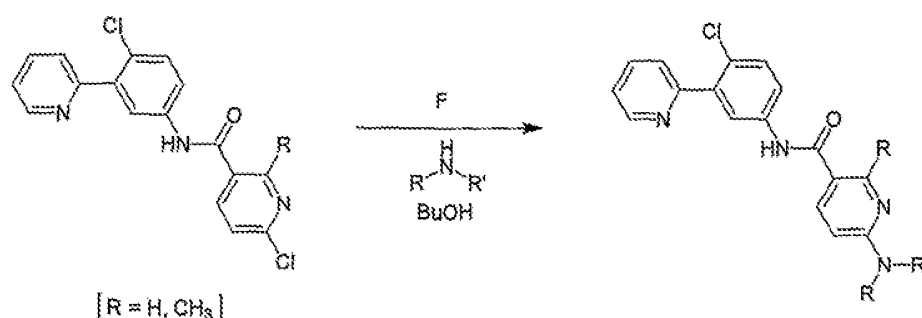
E: Formação de Ligação Amida com EDC



Adicionou-se ácido carboxílico (1,1 eq) a uma solução de anilina (1,0 eq) e EDC (1,4 eq) em cloreto de metileno (0,7 M em anilina). A solução foi agitada a 23 °C durante 2

horas, vertida sobre um mistura 1:1 de NH_4Cl aq. saturado e água, extraída duas vezes com cloreto de metileno, seca (MgSO_4) e concentrada. A purificação do produto em bruto por cromatografia sobre sílica gel (condições dadas abaixo) proporcionou o produto desejado

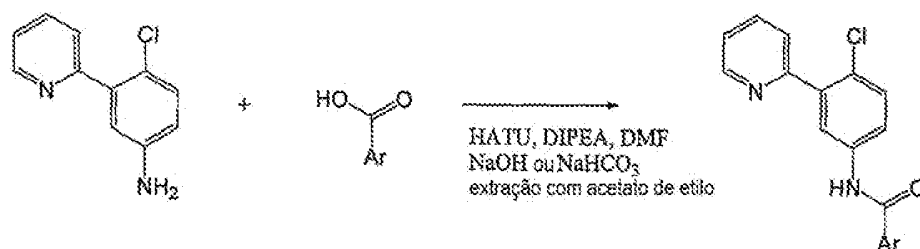
F: adição de aminas a 2-cloropiridina



NHRR' = etanolamina, anilina, benzilamina, 2-metilpropilamina, N-metilpiperazina, morfolina, 2-morfolinoetilamina

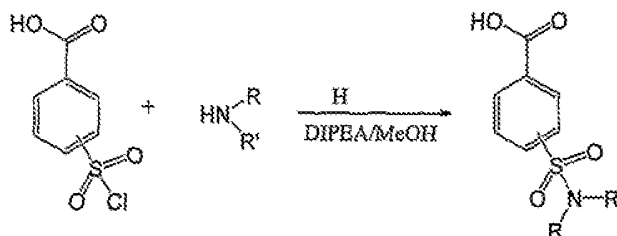
A amina primária ou secundária (5 eq) em BuOH ou numa mistura de BuOH/etileno glicol foi aquecida a 170 até 220 °C durante 20 min num tubo selado. O BuOH foi removido sob pressão reduzida. Nos casos em que foi utilizado etileno glicol, a reação foi diluída com água e o produto foi extraído para acetato de etilo, seco (MgSO_4) e concentrado. O resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar o produto desejado

G: Acoplamento de ligação amida com HATU



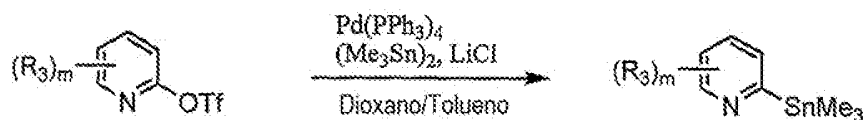
Adicionou-se anilina (1,0 eq) a uma mistura de ácido carboxílico (1,1 eq), HATU (1,1 eq) e DIPEA (2 eq) em DMF (0,1 - 0,2 M). Depois de agitar de um dia para o outro, a mistura reacional foi diluída com hidróxido de sódio 0,1 N ou NaHCO₃ saturado, extraída para acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), concentrada e a mistura em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa.

H: Preparação de ácidos sulfonamida benzóicos



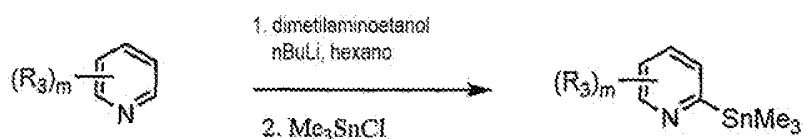
Adicionou-se ácido clorossulfonilbenzóico (1,0 eq) a uma solução de amina (1,1 eq) em 10-20% de DIPEA/metanol (1 M) a 4 °C. Após 1 h, a mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa.

I : Estanilação de triflatos de 2-piridilo



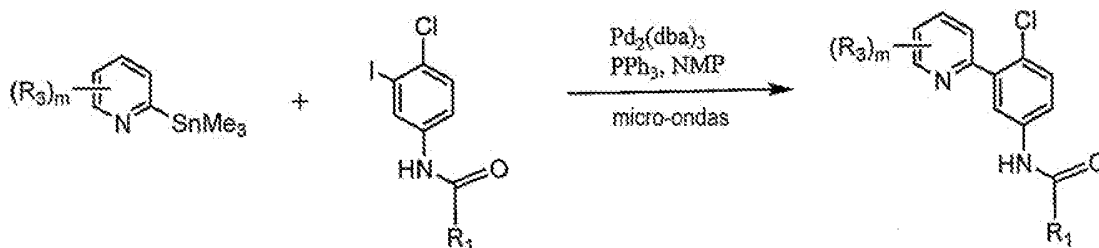
Adicionou-se uma solução de tetraquis-trifenilfosfinapaládio (0,04 eq.) em tolueno (1 mL) a uma solução desgaseificada de triflato de arilo (1 eq), bis-trialquilestanho (1,05 eq) e cloreto de lítio (3 eq) em dioxano. Aquecida a refluxo durante 2 horas, arrefecida até 23 °C, diluída com acetato de etilo, lavada com $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$ a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4) e concentrada. O material em bruto foi utilizado sem mais purificação.

J: Estanilação de piridinas substituídas



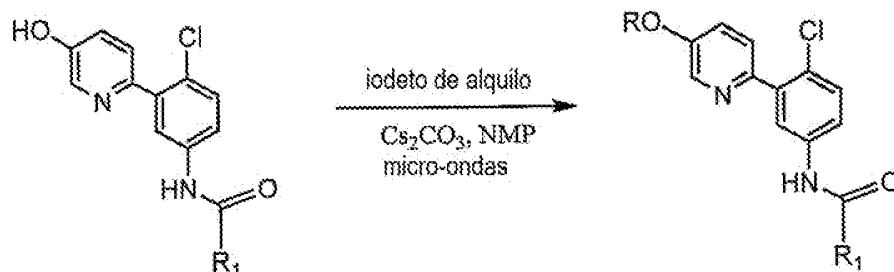
Adicionou-se n-butil-lítio (6 eq, 2,5 M em hexanos) gota a gota a uma solução de dimetilaminoetanol (3 eq) em hexano a 0 °C. A solução foi agitada a 0 °C durante trinta minutos antes da adição gota a gota da piridina substituída (1 eq). A solução foi agitada a 0 °C durante mais uma hora, em seguida arrefecida até -78 °C. Adicionou-se gota a gota uma solução de trialquilestanho em hexano. A solução foi agitada a -78 °C durante trinta minutos, aquecida até 0 °C, desativada com água, extraída duas vezes com éter, seca (MgSO_4) e concentrada.

K: Acoplamento de Stille



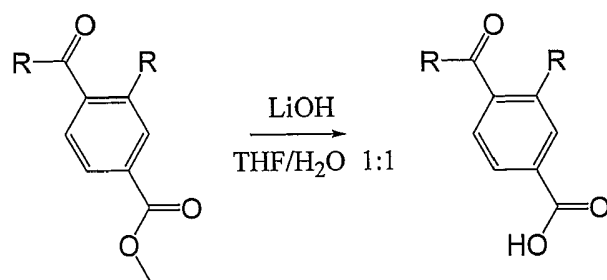
Adicionou-se catalisador de paládio (0,02 eq) a uma solução desgaseificada de iodeto de arilo (1 eq), estano de arilo (2 eq) e trifenilfosfina (0,16 eq) em NMP. Aquecida no micro-ondas a 130 °C durante 15 minutos. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NH₄OH_(aq) a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄), concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel.

L: Síntese de éteres de alquilo



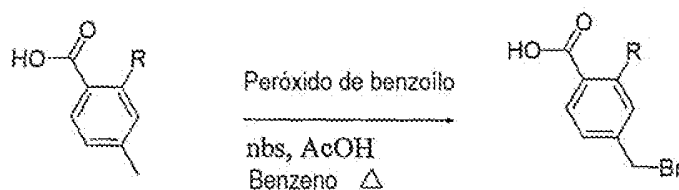
Uma solução de hidroxipiridina (1 eq), iodeto de alquilo (excesso) e carbonato de césio em NMP foi aquecida no micro-ondas a 100 °C durante dez minutos. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NH₄OH_(aq) a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄), concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel.

M: Saponificação do Éster Metílico



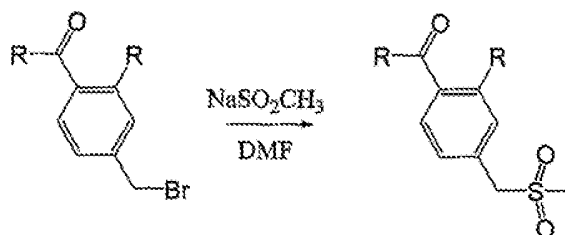
O éster metílico (1 eq) foi hidrolisado com LiOH (2 eq) numa mistura de THF/água 50/50. Após conclusão da reação, o THF foi evaporado sob pressão reduzida e a solução é acidificada com HCl até pH 2. O sólido resultante foi filtrado e seco para dar o ácido puro.

N: Bromação na presença de uma funcionalidade de ácido livre



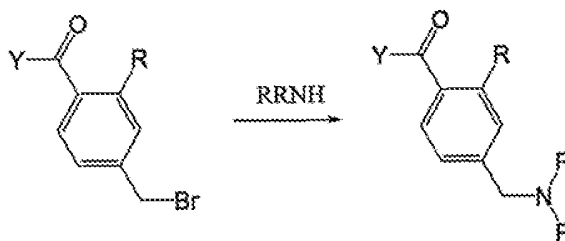
O ácido parametilbenzóico (1eq) foi combinado com Peróxido de benzoílo (0,1eq) e N-Bromossuccinimida (0,9eq) numa solução de 5% de AcOH em benzeno e aquecido no micro-ondas a 120°C durante 5-15 minutos. O produto foi separado do material de partida e produto dibromado via cromatografia flash ISCO com um sistema solvente de acetato de etilo (com 1% AcOH) e hexanos.

O: Substituição de Bromo com Metanossulfinato de Sódio



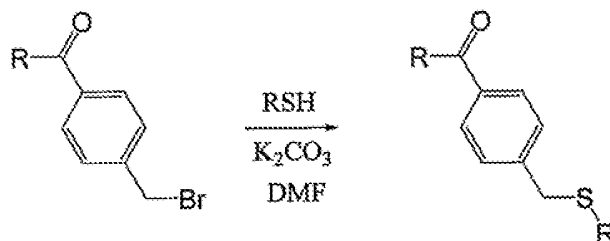
Ao material de partida bromado (1eq) foi adicionado metanossulfinato de sódio (2eq) em DMF e aquecido a 120°C no micro-ondas durante 5 minutos. Alternativamente, a reação foi aquecida a 60°C num banho de óleo durante várias horas até estar concluída. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e extraída em acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada in vacuo para produzir a metilsulfona genérica.

P: Substituição de Bromo com Amina



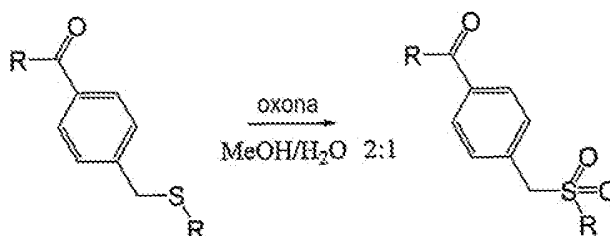
Ao material de partida bromado (1eq) foi adicionada a amina apropriado (3eq) em DMSO ou BuOH e agitado à temperatura ambiente até estar concluída. Para aminas menos nucleófilas ou anilinas, as reações foram forçadas até à conclusão utilizando condições de micro-ondas que vão desde 150°-170°C durante 15 minutos. As reações em bruto foram concentradas até à secura e extraídas com acetato de etilo e bicarbonato saturado se a reação resultasse num intermediário ou purificado via HPLC se a reação resultasse num produto final

Q: Substituição de halogéneo com tiol



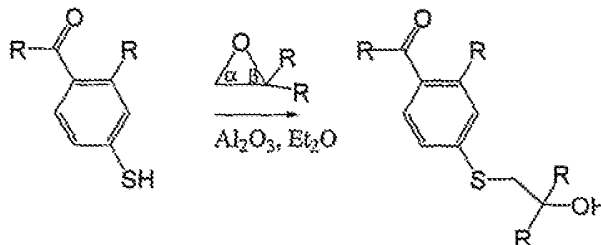
O parametilbromobenzoato (1eq) foi tratado com Carbonato de Potássio (ou Césio) (1,5eq) e o derivado de tiol apropriado (1,1eq) em DMF (ou CH₃CN) e agitado de um dia para o outro à temperatura ambiente. O DMF foi evaporado in vacuo e a reação foi extraída com acetato de etilo e água. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para produzir o tiol ou composto de tiol derivatizado.

R: Oxidação com Oxona



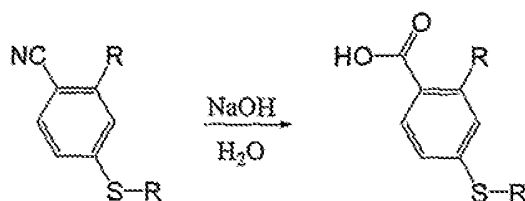
O tiol derivatizado (1eq) foi dissolvido em MeOH, enquanto a Oxona (2eq) foi dissolvida separadamente em metade da quantidade de água. Uma vez dissolvida toda a oxona, a solução foi adicionada ao tiol em solução de MeOH de uma única vez e agitada até estar concluída. O MeOH foi evaporado in vacuo e a água remanescente foi extraída duas vezes com Acetato de Etilo. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio e concentrada para produzir a sulfona.

S: Tiólise de epóxidos em superfícies de alumina



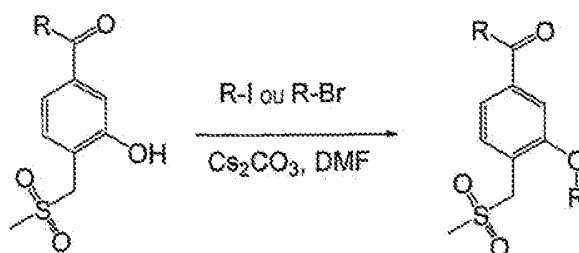
Uma mistura de epóxidos (1,0 eq), tiofenol (1,5 eq) e óxido de alumínio neutro (~70 eq) em éter dietílico foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente, enquanto era seguida por TLC. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, lavada com acetato de etilo e concentrada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-40% acetato de etilo/hexano) para produzir o produto de β -hidroxissulfureto.

T: Conversão do grupo nitrilo em ácido carboxílico



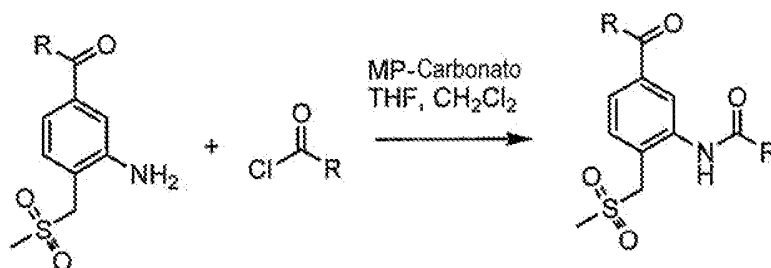
Uma solução de benzonitrilo (1,0 eq) e hidróxido de sódio (2,0 eq) em H_2O foi aquecida a 120 °C durante 2h. A mistura reacional foi arrefecida até à temperatura ambiente e acidificada com HCl até pH 2. O sólido resultante foi filtrado para proporcionar o produto ácido puro.

U. Alquilação de fenóis



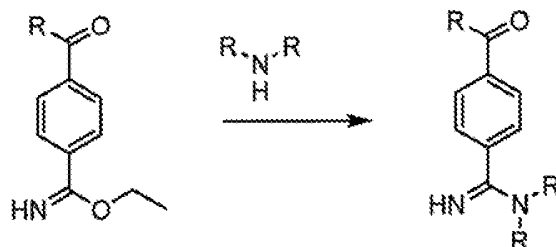
O fenol foi dissolvido em DMF (1,0 ml). Adicionou-se carbonato de céσιο (1,0 eq.) e um brometo de alquilo ou iodeto de alquilo (1,0 a 2,0 eq.), e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h ou 50°C durante 1 a 24 horas. A reação foi desativada em água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos orgânicos foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e evaporados a um óleo em bruto que foi purificado por HPLC de fase inversa.

V. Formação de ligação amida com um cloreto de ácido e uma anilina



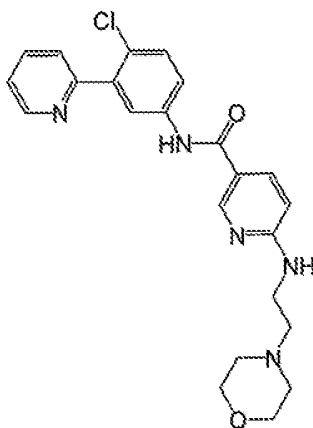
A anilina foi dissolvida em THF (1,5 ml) e diclorometano (1,5 ml). Adicionou-se MP-Carbonato (1,5 eq.) e um cloreto de ácido (1,1 eq.), e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi diluída com metanol e diclorometano, e filtrada para remover o MP-Carbonato. As águas-mães foram evaporadas até um sólido e purificado por HPLC de fase inversa.

W. Formação de amidina a partir de um imidato



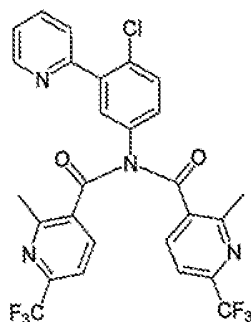
Uma solução de imidato preparado de fresco em metanol foi tratada com uma amina primária ou secundária (1,5 eq.) à temperatura ambiente durante 18 horas. O metanol foi removido num evaporador rotativo e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa.

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



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 2-morfolinoetilamina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(2-morfolinoetilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-yofenil)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 438,3 (M)⁺.

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

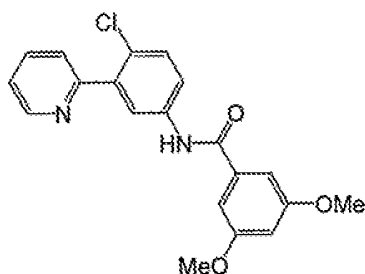


Foi realizado o Procedimento B com brometo de 2-piridilzinco (4 mL, 2,0 mmol, 0,5 M em THF) e 3-bromo-4-cloro-nitrobenzeno (236 mg, 1,0 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (10% acetato de etilo/hexanos) para produzir 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina como um sólido amarelo claro.

Foi realizado o Procedimento C com 2-(2-cloro-5-nitrofenil)piridina (122 mg, 0,52 mmol) para produzir 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como um sólido amarelo claro, o qual foi utilizado sem mais purificação.

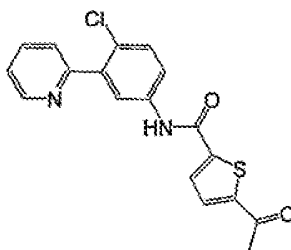
Foi realizado o Procedimento D utilizando 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0,2 mmol). O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (15-60% acetato de etilo/hexanos) para produzir *N,N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-bis[6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3]-carboxamida como um resíduo oleoso: TLC R_f = 0,42 (35% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,72 (m, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 2,78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M) $^+$.

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



Foi utilizada 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg, 0,2 mmol) no procedimento D com cloreto de 3,5-dimetoxibenzoílo (43 mg, 0,216 mmol) a 23 °C durante 2 horas. O resíduo em bruto foi purificado por cristalização (CH_2Cl_2 /hexanos) para produzir N -(4-cloro-3-(piridin-3-il)fenil)-3,5-dimetoxibenzamida como um sólido esbranquiçado: TLC R_f = 0,30 (15% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,72 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,62 (t, 1H), 3,82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M) $^+$.

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

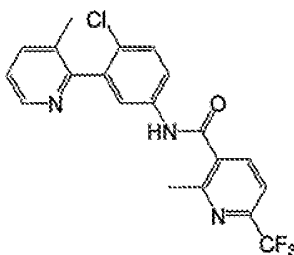


Foi utilizada 4-cloro-3-iodoanilina (2,5 g, 9,88 mmol) no Procedimento E com ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico (1,85 g, 10,8 mmol) a 23°C durante 2 horas. O material em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel

(20-100% acetato de etilo/hexanos) para produzir 5-Acetil-*N*-(4-cloro-3-iodofenil)tiofeno-2-carboxamida como um sólido amarelo.

Foi utilizada 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-iodofenil)tiofeno-2-carboxamida (202 mg, 0,5 mmol) no Procedimento B com brometo de 2-piridilzinco (2,5 mL, 1,25 mmol, 0,5 M em THF). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (10-100% acetato de etilo/hexanos) para produzir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida como um sólido amarelo: TLC $R_f = 0,19$ (50% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,96 (sl, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,79 (dt, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); MS (Q1) 357,0 (M) $^+$.

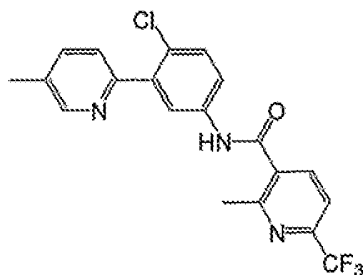
Exemplo 6 *N*-(4-Cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida



Foi utilizada *N*-(4-cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (142 mg, 0,32 mmol) no Procedimento B com brometo de 6-metil-2-piridizina (1,75 mL, de um 0,5 M em THF). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (5-100% Acetato de etilo/Hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(3-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,23$ (30% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,81 (sl, 1H), 7,95 (dd, 1H),

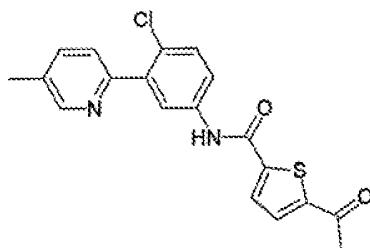
7,67 (m, 3H), 7,53 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); MS (Q1) 406,1 (M)⁺.

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



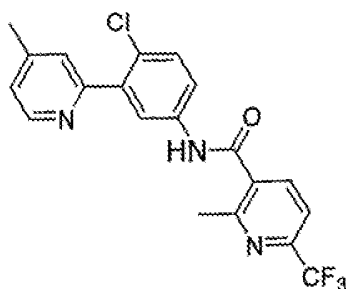
Foi utilizada N-(4-Cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol) no Procedimento B com brometo de 4-metil-2-piridilzinco (1,7 mL de uma 0,5 M em THF). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (5-75% Acetato de etilo/Hexanos) para produzir N-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido branco: TLC R_f = 0,23 (35% acetato de etilo/hexanos); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8 10,62 (sl, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,38 (s, 3H; MS (Q1) 406,3 (M)⁺.

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



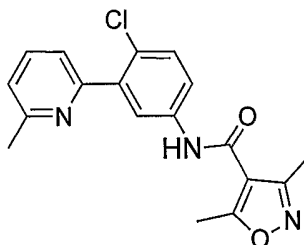
Foi utilizada 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-iodofenil)tiofeno-2-carboxamida (203 mg, 0,5 mmol) no Procedimento B com brometo de 4-metil-2-piridilzinco (2,5 mL, 1,25 mmol, 0,5 M em THF). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (30-100% acetato de etilo/hexanos) para produzir 5-acetil-*N*-(4-cloro-3-(5-metilpiridin-2-il)fenil)tiofeno-2-carboxamida como um sólido amarelo: TLC $R_f = 0,25$ (50% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,52 (sl, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); MS (Q1) 371 (M) $^+$.

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



Foi realizado o Procedimento B com *N*-(4-Cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (440 mg, 1,0 mmol) e brometo de 4-metil-2-piridilzinco (5 mL de um 0,5 M solução em THF). O resíduo em bruto foi purificado cromatografia sobre sílica gel (5-100% Acetato de etilo/Hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(4-metilpiridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,43$ (35% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,39 (sl, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (Q1) 406,1 (M) $^+$.

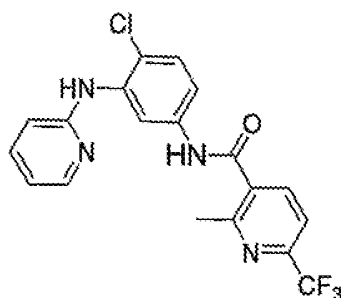
Exemplo 10 *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamida



Foi utilizada 4-cloro-3-iodoanilina (1,01 g, 4 mmol) no Procedimento E com ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolecarboxílico (0,565 g, 4 mmol), EDC (1,32 g, 6,8 mmol), TEA (0,5 mL), DMAP (50 mg, 0,4 mmol) a 23°C de um dia para o outro. A reação em bruto foi purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-15% acetato de etilo/CH₂Cl₂) para produzir 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-iodofenil)isoxazole-4-carboxamida como um sólido branco.

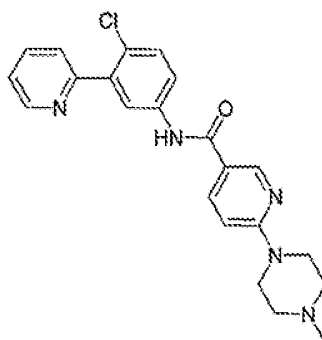
Foi realizado o Procedimento B com 3,5-dimetil-*N*-(4-cloro-3-iodofenil)isoxazole-4-carboxamida (190 mg, 0,5 mmol) e brometo de 3-metil-2-piridilzinco (2,5 mL de um 0,5 M solução em THF). A reação em bruto foi purificada por cromatografia sobre sílica gel (5-100% Acetato de etilo/Hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(6-metilpiridin-2-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazole-4-carboxamida como um sólido branco: TLC R_f = 0,43 (50% acetato de etilo/hexanos); RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,52 (sl, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2:49 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (Q1) 342,3 (M)⁺.

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



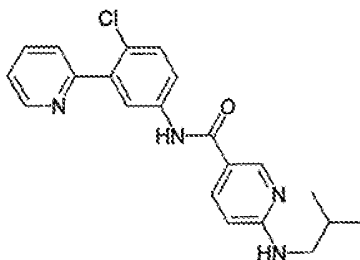
N-(4-Cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (220 mg, 0,5 mmol), 2-aminopiridina (40 mg, 0,42 mmol), *t*-butóxido de potássio (66 mg, 0,59 mmol), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,21 mmol), dppf (24 mg, 0,042 mmol) em tolueno (2,1 mL) foram aquecidos a 100 °C durante 1,5 dias. A solução foi arrefecida até 23 °C, diluída com éter, filtrada através de celite, lavada com acetato de etilo e concentrada. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-ilamino)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido branco: RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,53 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 407,0 (M)⁺.

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



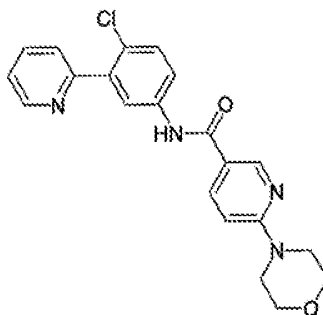
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e *N*-metilpiperazina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 408,4 (M)⁺.

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



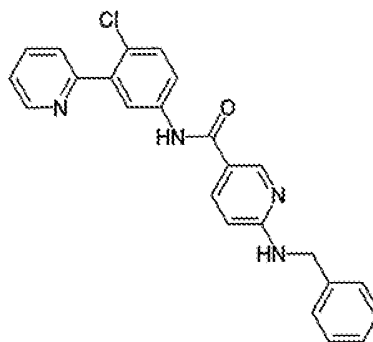
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 2-metilpropilamina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 381,1 (M)⁺.

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



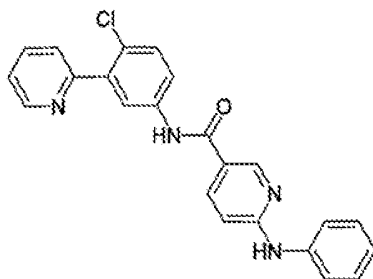
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e morfolina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-morfolinopiridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 401,3 (M)⁺.

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



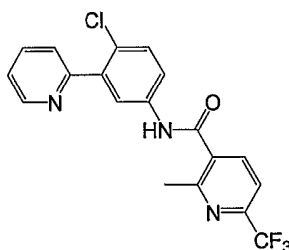
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e benzilamina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(benzilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 415,1 (M)⁺.

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



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e anilina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(fenilamino)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 401,0 (M)⁺.

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



Foi realizado o Procedimento C com 1-cloro-2-iodo-4-nitrobenzeno (283 mg, 1 mmol) para produzir 4-cloro-3-iodoanilina o qual foi utilizada sem mais purificação.

Foi realizado o Procedimento D com 4-cloro-3-iodoanilina (225 mg, 0,889 mmol) e 6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carbonilo cloreto (237 mg, 0,93 mmol, 1,05 eq) a 0 °C durante 30 minutos. O resíduo em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (2-50% acetato de etilo/hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido branco.

Foi realizado o Procedimento B utilizando *N*-(4-Cloro-3-iodofenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (88 mg, 0,2 mmol) com brometo de 2-piridilzinco (1 mL, 0,5 mmol, 0,5 M em THF). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (10-80% acetato de etilo/hexanos) para produzir

N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida como um sólido amarelo: TLC $R_f = 0,28$ (35% acetato de etilo/hexanos); TLC $R_f = 0,28$ (35% acetato de etilo/hexanos); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,88 (sl, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺.

Um procedimento de síntese alternativo é como se segue. Adicionou-se 75g (435 mmol) de 2-cloro-5-nitroanilina a uma solução de água (600 mL) e ácido sulfúrico conc. (60 mL) num balão de 3 tubuladuras de 3L equipado para agitação mecânica. A solução foi arrefecida até 0 °C e foi lentamente adicionada uma solução de nitrito de sódio (34,2 g, 496 mmol) em água (130 mL). A mistura foi agitada durante ½ h. e em seguida foi adicionada, gota a gota ao longo de ½ h, uma solução de iodeto de potássio (130 g, 783 mmol) em água (520 mL) mantendo a temperatura abaixo de 15°C. A solução foi agitada durante 2 h, em seguida extraída com AcOEt (3 × 500 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat. (2× 500 mL), secos (Na_2SO_4) e concentrados. O iodeto em bruto foi dissolvido em *i*PrOH quente (500 mL) e foram adicionados hexanos (200 mL). A reação foi deixada arrefecer sob agitação e o produto foi recolhido por filtração em sucção depois de agitar a 0°C durante 2h produzindo 90g (318 mmol, 73%) de 2-cloro-5-nitro-iodobenzeno como um sólido cristalino castanho-amarelado claro.

O 2-cloro-5-nitro-iodobenzeno (5g, 17,6 mmol) foi dissolvido em 5 mL de DMA num balão seco na estufa e foi adicionada uma solução 0,5M de brometo de 2-piridilzinco (53 mL, 26,5 mmol, 0,5 M em THF). A solução foi desgaseificada com N_2 durante ½ h., foram adicionados o PPh_3 (0,185g, 0,7 mmol) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,825g, 0,7 mmol),

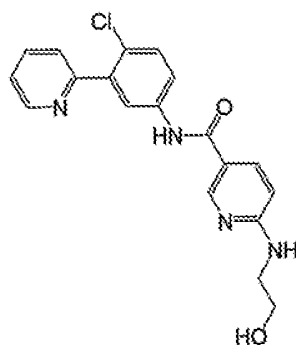
arrastados com vários mL de THF e a solução foi desgaseificada durante mais 10 min antes de se aquecer até 60°C sob N₂. A reação estava concluída por TLC em ~8h, arrefecida até à TA, e vertida para uma mistura 1:1 de AcOEt/NaOH 2,5N (500 mL). Esta solução foi agitada durante 10 min, feita passar através de um filtro poroso grosseiro contendo celite para remover o sólido e em seguida extraída. Os orgânicos foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e concentrados até um sólido castanho. As camadas aquosas combinadas foram retroextraídas com Et₂O (1 × 200 mL). Este foi utilizado para suspender o produto em bruto, o qual foi extraído com HCl 1N (1 × 200 mL, 3 × 100 mL). Os extratos aquosos combinados foram arrefecidos até 0°C, diluídos com AcOEt (250 mL) e tornados básicos com NaOH 10N (100 mL). Esta solução foi separada, a camada aquosa extraída com AcOEt e os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e carvão sob agitação. Esta solução foi filtrada através de celite e concentrada para produzir 4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenzeno puro (2,47g, 10,5 mmol, 60% de rendimento), o qual foi utilizado na reação seguinte sem mais purificação.

4-cloro-3-(piridin-2-il)nitrobenzeno (1,47g, 6,26 mmol) foi suspenso em EtOH (35 mL) e foram adicionados SnCl₂ (3,87g; 20,4 mmol) e HCl conc. (5 mL) e arrastados com mais 5 mL de EtOH. A solução foi colocada num banho de óleo a 40°C e aquecida até 60°C. A solução foi agitada a 60°C durante 1 ½ h., arrefecida até à TA e diluída com HCl 1 N (100 mL). Esta solução foi vertida para uma solução de Et₂O/HCl 1 N (100 mL:150 mL) e extraída. A camada aquosa foi diluída com AcOEt (250 mL), arrefecida até 0°C e tornada básica com NaOH 10 N (50 mL). Esta solução foi extraída (AcOEt, 2×) e os orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa

saturada de cloreto de sódio e secos sobre Na_2SO_4 e carvão. A filtração por sucção através de celite deu uma solução transparente incolor que foi concentrada para produzir 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina (1,21g, 5,93 mmol, 94% de rendimento) como um sólido cristalino de cor creme, o qual foi utilizado na reação seguinte sem mais purificação.

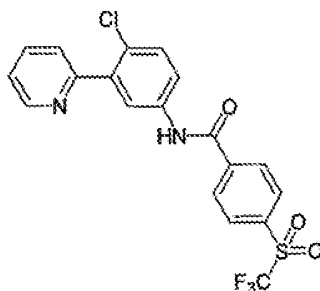
Adicionou-se cloreto de 6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carbonilo (1,68g, 7,51 mmol) em 3 mL de THF gota a gota a uma solução de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina (1,21g, 5,93 mmol) em THF (15 mL) a 0°C . A solução foi agitada durante 10 min., vertida para AcOEt e lavada com NaHCO_3 aq. saturado (2x) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Os orgânicos foram secos (Na_2SO_4) e concentrados. O produto em bruto foi suspenso em AcOiPr/ Et_2O (10 mL, 1:1), agitados a 0°C durante $\frac{1}{2}$ h, e recolhidos por filtração por sucção para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(trifluorometil)-2-metilpiridina-3-carboxamida (2,04g, 5,21 mmol, 88% de rendimento) como um sólido branco: TLC $R_f=0,28$ (35% AcOEt/Hex); RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,88 (sl, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 2,75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M) $^+$.

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



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e etanolamina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(2-hidroxi-etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida como um sólido branco. MS (Q1) 369,0 (M)⁺.

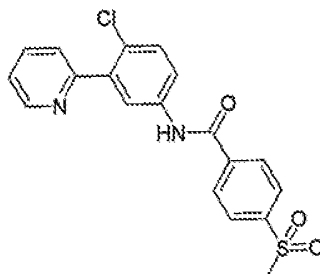
Exemplo 19 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida



Ácido 4-(trifluorometiltio)benzóico (200 mg, 0,9 mmol) foi dissolvido em água (2 mL) e ácido acético (4 mL) e tratado com permanganato de potássio (711 mg, 4,5 mmol) à temperatura ambiente. A reação foi deixada agitar durante 16 h, diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e concentrada para produzir ácido 4-(trifluorometilsulfona)benzóico.

Foi realizado o procedimento geral G utilizando ácido 4-(trifluorometilsulfona)benzóico e 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina. A mistura reacional em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(trifluorometilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 440,95 (M)⁺.

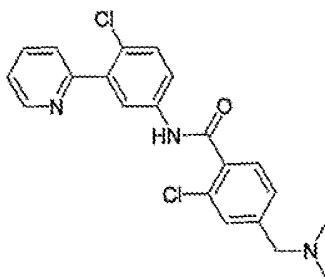
Exemplo 20 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)benzamida



Foi realizado o procedimento geral G utilizando ácido 4-(etiltio)benzóico e 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio)benzamida.

Uma solução de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etiltio)benzamida (40 mg, 0,11 mmol) em MeOH (3 mL), arrefecida até 0° C foi tratada com oxona (133 mg, 0,22 mmol) e foi retirado o banho de gelo. Após 1h de agitação, a mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A solução orgânica foi lavada com água, seca (MgSO₄) e concentrada. A mistura reacional em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 401,0 (M)⁺.

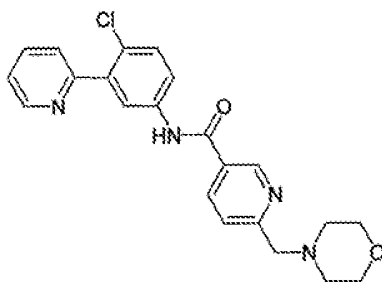
Exemplo 21 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4((dimetilamino)metil)benzamida



Foi utilizado o procedimento geral G para acoplar ácido 4-(BOC-aminometil)-2-cloro-benzóico e 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)-fenil)-4-(BOC-aminometil)-benzamida. A mistura reacional em bruto foi tratada com TFA e água vestigial durante 1 h antes de ser concentrada até à secura para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)-fenil)-4-(aminometil)-benzamida.

2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminometil)benzamida (80 mg, 0,20 mmol) foi dissolvida em DMF (5 mL) e tratada com AcOH (10 uL), paraformaldeído (43 mg, 0,47 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (125 mg, 0,59 mmol). Depois de agitar durante 16 h, o solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com Hidróxido de sódio 1 N, seca (MgSO₄) e concentrada. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 400,0 (M)⁺.

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

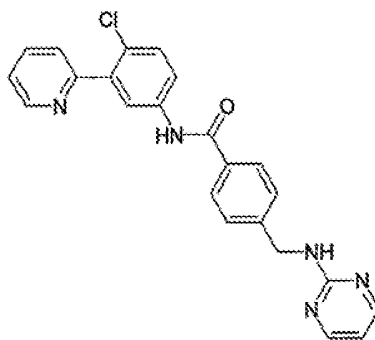


Ácido 6-metilnicotínico (100 mg 0,14 mmol) foi dissolvido em 10% AcOH/benzeno (1 mL) e tratado com NBS (117 mg, 0,18 mmol) e peróxido de benzoílo (18 mg, 0,07 mmol). A mistura reacional foi aquecida num reator de micro-ondas selado a 120° C durante 1 min. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, seca (MgSO₄), concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel para produzir ácido 6-(bromometil)piridina-3-carboxílico.

O ácido 6-(bromometil)piridina-3-carboxílico foi acoplado a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como descrito no procedimento geral E para produzir 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida.

A 6-(bromometil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida foi dissolvida em DMSO (1 mL), tratada com morfolina (33 uL) durante 1 h. A reação foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolinometil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 409,3 (M)⁺.

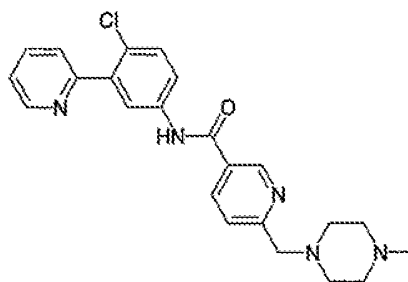
Exemplo 23 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida



Ácido 4-(bromometil)benzóico foi acoplado a 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina como descrito no procedimento geral E para produzir 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida.

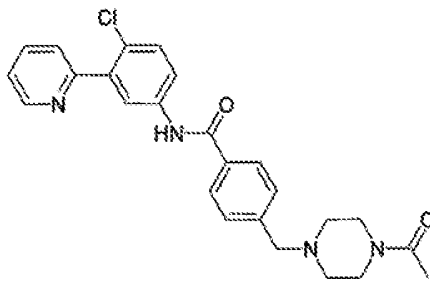
4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (0,5 mL) e tratada com 2-aminopiridina (59 mg) a 150° C num reator de micro-ondas selado durante 5 min. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida pura. MS (Q1) 416,3 (M)⁺.

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



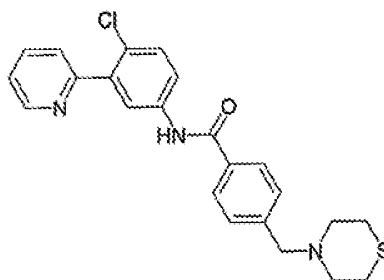
6-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida foi dissolvida em 1 mL de DMSO e agitada durante 1 h com *N*-metilpiperazina. A reação foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridina-3-carboxamida como um produto puro. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

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



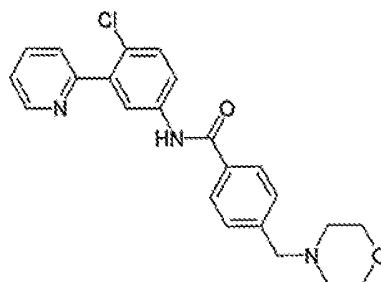
6-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (1 mL) e agitada durante 1 h com *N*-acetilpiperazina. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 449,1 (M)⁺.

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



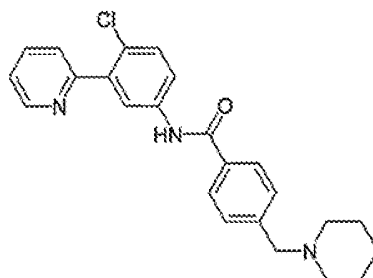
4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (1 mL) e agitada durante 1 h com tiomorfolina. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolinometil)benzamida. MS (Q1) 424,0 (M)⁺.

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



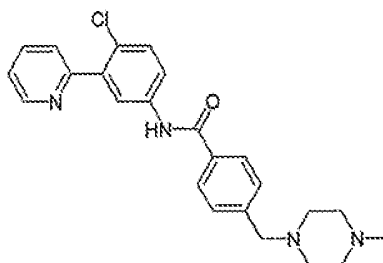
4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (1 mL) e agitada durante 1 h com morfolina. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida. MS (Q1) 408,4 (M)⁺.

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



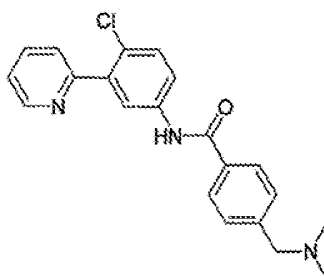
4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (1 mL) e agitada durante 1 h com piperidina. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piperidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 406,4 (M)⁺.

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



4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (85 mg) foi dissolvida em DMSO (1 mL) e agitada durante 1 h com metilpiperazina. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

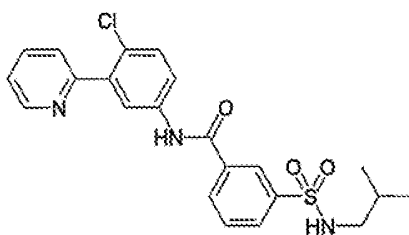
Exemplo 30 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)metil)benzamida



Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido BOC-4-(aminometil)benzóico (48 mg) com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (35 mg). A mistura reacional em bruto foi tratada com TFA (1 mL) contendo quantidades vestigiais de água durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada para produzir 4-(aminometil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida.

A 4-(aminometil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida (80 mg) foi dissolvida em DMF (5 mL) e tratada com AcOH (10 mL), paraformaldeído (48 mg) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (125 mg) durante 16 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo em bruto foi dissolvido em acetato de etilo e lavado com hidróxido de sódio 1 N, seco (MgSO₄) e concentrado. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((dimetilamino)methyl)benzamida. MS (Q1) 365,0 (M)⁺.

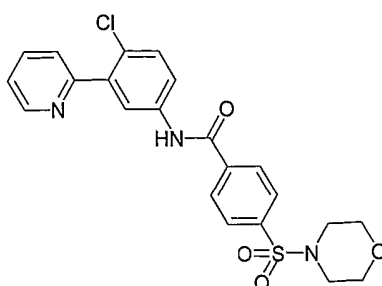
Exemplo 31 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropil)-aminossulfonil]-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 3-(clorossulfonil)benzóico com *sec*-butilamina para produzir ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 3-(*sec*-butilsulfamoil)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (28 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-metilpropil)aminossulfonil]-benzamida. MS (Q1) 444,0 (M)⁺.

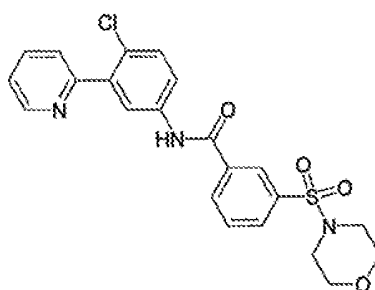
Exemplo 32 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 4-(clorossulfonil)benzóico com morfolina para produzir ácido 4-(morfolinossulfamoil)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 4-(morfolinossulfamoil)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (34 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458,1 (M)⁺.

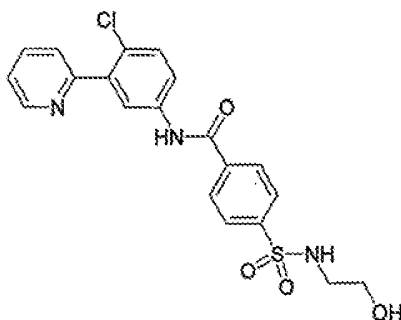
Exemplo 33 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 3-(clorossulfonil)benzóico com morfolina para produzir ácido 3-(morfolinossulfamoil)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 3-(morfolinossulfamoil)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (25 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 458,1 (M)⁺.

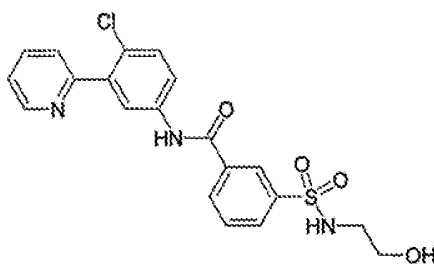
Exemplo 34 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 4-(clorossulfonil)benzóico com etanolamina para produzir ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 4-(2-hidroxietilsulfamoil)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 431,9 (M)⁺.

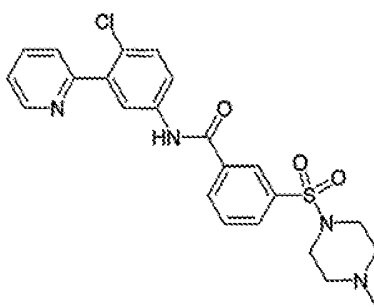
Exemplo 35 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxietil)amino]sulfonil]-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 3-(clorossulfonil)benzóico com etanolamina para produzir ácido 3-(2-hidroxietilsulfamoil)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 3-(2-hidroxiethylsulfamoyl)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (42 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-[(2-hidroxiethyl)amino]sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 432,0 (M)⁺.

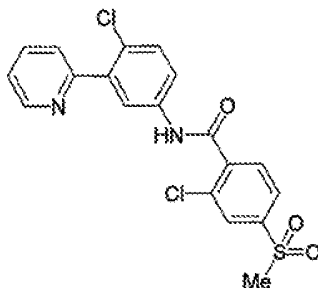
Exemplo 36 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida



Foi realizado o procedimento H para acoplar ácido 3-(clorossulfonil)benzóico com piperazina para produzir ácido 3-(*N*-metilpiperazinossulfamoyl)benzóico, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa.

Foi utilizado o procedimento G para acoplar ácido 3-(*N*-metilpiperazinossulfamoyl)benzóico com 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(4-morfolinilsulfonil)-benzamida. MS (Q1) 471,0 (M)⁺.

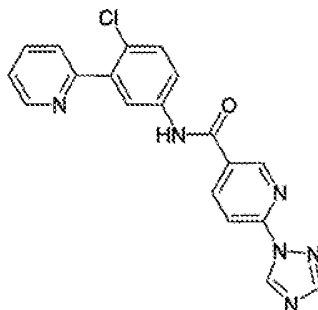
Exemplo 37 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida



Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 2-cloro-4-metilsulfonilbenzóico para produzir 2-cloro-*N*-(4-chloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 421,0 (M)⁺. O produto foi então dissolvido em solução de HCl 1 N seguido de libertação da base com solução de NaOH 0,5 N (pH até 11). O precipitado resultante foi filtrado e seco em vácuo.

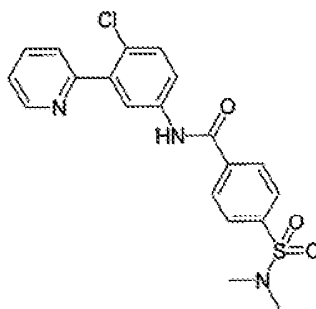
O procedimento D também pode ser utilizado para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina e cloreto de 2-cloro-4-(metilsulfonil)benzoílo para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida, a qual é recolhida por filtração por sucção e o sal de HCl é lavado com Et₂O (ou alternativamente com MTBE). A base deste material é libertada utilizando AcOEt/aq NaHCO₃ e os orgânicos são secos e concentrados até à base livre sólida. Este material é então cristalizado de acetona:AcOEt (80:20, aprox 10mL/g) o qual é em seguida finalmente recristalizado de uma suspensão quente de AcOiPr. O sal de HCl da 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida também pode ser dissolvida em água destilada seguida de libertação da base com solução de NaOH 0,5 N (pH até 11) e filtração e secagem em vácuo do precipitado.

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



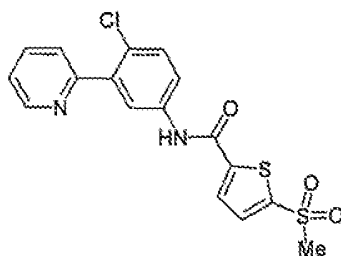
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) e ácido 6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridina-3-carboxílico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 377,0 (M)⁺.

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



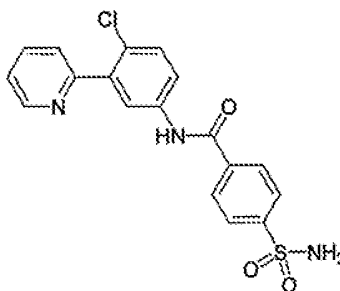
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 4-[(dimetilamino)sulfonil]benzóico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-benzamida. MS (Q1) 416,0 (M)⁺.

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



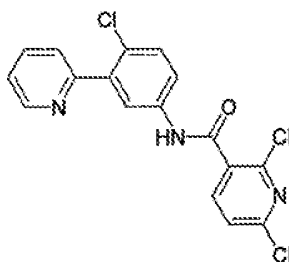
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (40 mg) e ácido 5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxílico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxamida. MS (Q1) 393,0 (M)⁺.

Exemplo 41 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminossulfonil)-benzamida



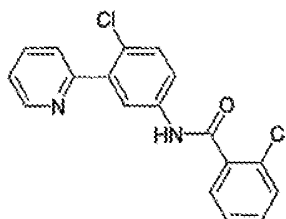
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (30 mg) e 4-carboxibenzenossulfonamida para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(aminossulfonil)-benzamida. MS (Q1) 388,0 (M)⁺.

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



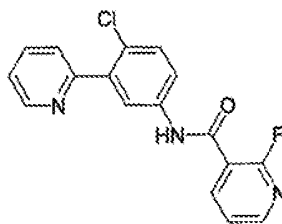
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 2,6-dicloronicotínico para produzir 2,6-dicloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 378,1 (M)⁺.

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



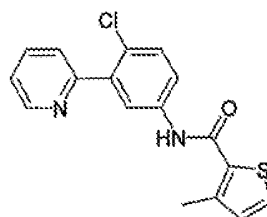
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 2-clorobenzóico para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 343,1 (M)⁺.

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



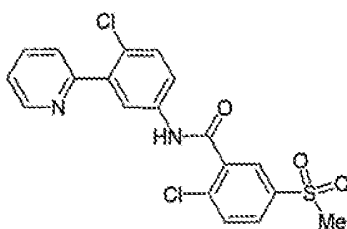
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 2-fluoronicotínico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-fluoropiridina-3-carboxamida. MS (Q1) 328,1 (M)⁺.

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



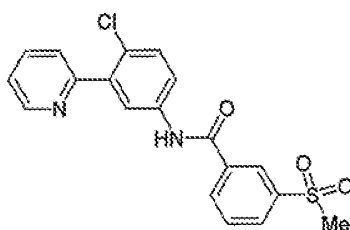
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-metiltiofeno-2-carboxamida. MS (Q1) 329,0 (M)⁺.

Exemplo 46 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonyl)benzamida



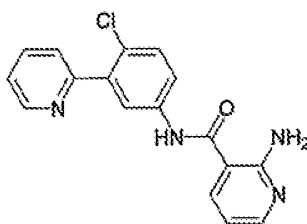
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina e ácido 2-cloro-5-(metanossulfonil)benzóico para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-5-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 420,95 (M)⁺.

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



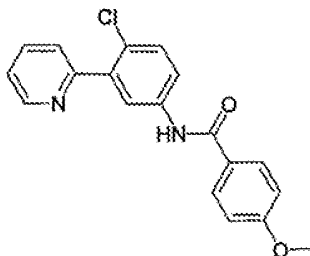
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina e ácido 3-(metanossulfonil)benzóico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 387,2 (M)⁺.

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



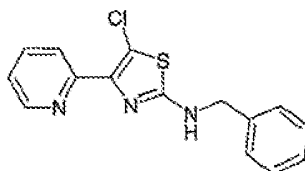
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 2-aminonicotínico para produzir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-3-carboxamida. MS (Q1) 325,2 (M)⁺.

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



Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina e ácido 4-metoxilbenzóico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-metoxibenzamida. MS (Q1) 341,2 (M)⁺.

Exemplo 50 *N*-benzil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

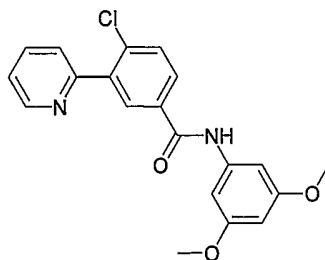


Uma solução de bromidrato de 2-(bromoacetil)piridina (100 mg, 0,36 mmol) em etanol (2 mL) foi tratado com 1-benzil-2-tiourea (90 mg, 0,54 mmol). A solução amarela resultante foi concentrada e o resíduo em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-benzil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina.

Uma solução de *N*-benzil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (60 mg, 0,23 mmol) em DMF (2 mL) foi arrefecida até 0 °C e tratada com *N*-clorossuccinimida (33 mg, 0,25 mmol), e a mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto foi

purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-benzil-5-cloro-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina. MS (Q1) 302,2 (M)⁺.

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

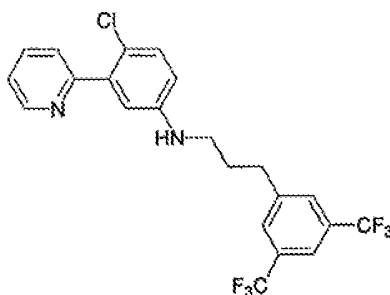


Uma solução de ácido 3-bromo-4-clorobenzóico (250 mg, 1,1 mmol) em DMF (2 mL) foi tratada com PyBop (550 mg, 1,1 mmol) e DIPEA (370 μ L, 2,1 mmol). Depois de agitar a mistura reacional durante 5 min. adicionou-se 3,5-dimetoxianilina (105 mg, 0,69 mmol) e a reação foi agitada durante 16 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo e sucessivamente lavada com HCl 0,1 N, hidróxido de sódio 0,1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada, e a 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)benzamida em bruto foi utilizado sem mais purificação.

A 3-bromo-4-cloro-*N*-(3,5-dimetoxifenil)benzamida foi dissolvida em 0,5 M brometo de 2-piridilzinco (2,5 mL) e tratada com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 155° C num tubo selado durante 20 min. num reator de micro-ondas. A solução resultante foi diluída com Acetato de etilo e lavada com hidróxido de sódio 0,1 N e em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada, e o resíduo em bruto foi parcialmente purificado por cromatografia sobre sílica gel. A 4-cloro-*N*-

(3,5-dimetoxifenil)-3-(piridin-2-il)benzamida pura foi obtida através de uma segunda purificação sobre HPLC de fase inversa. MS (Q1) 369,1 (M)⁺.

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

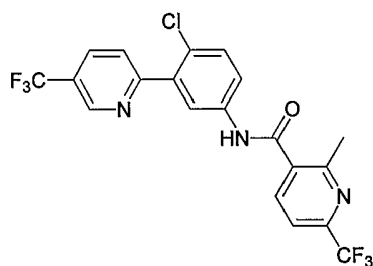


Uma solução de ácido 3,5-bis(trifluorometil)hidrocinâmico (1,0 g, 3,5 mmol) e TEA (0,46 g, 4,5 mmol) em THF (16 mL) foi arrefecida até -40°C (banho de etanol-água/gelo seco). A esta mistura foi adicionado gota a gota cloroformato de isobutilo (0,56 g, 4,1 mmol) e a agitação foi prosseguida durante mais 1,5 horas, enquanto a temperatura do banho de arrefecimento era mantida entre -40°C e -20°C . Adicionou-se NaBH_4 sólido (0,53 g, 14 mmol), seguido de H_2O (1,3 mL). A mistura turva foi agitada de um dia para o outro, enquanto se aquecia até à temperatura ambiente. Depois de concentrar in vacuo, o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi acidificada até pH 1 com HCl a 37% e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sequencialmente com NaHCO_3 saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secas (MgSO_4) e concentradas. O óleo resultante foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (éter etílico-hexano 6:4) para produzir 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol.

3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol (0,88 3,2 mmol) e CBr₄ (1,3 4,0 mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (5 mL) e arrefecidos até 0°C. Foi adicionada trifetilfosfina (1,3 g, 4,8 mmol) em três porções ao longo de 0,5 h. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min., em seguida diluída com pentano (30 mL) e NaHCO₃ sat. (30 mL). A camada aquosa foi separada e lavada com éter etílico, e as camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (99:1 éter etílico-hexano) para produzir 0,8 g, (74%) de 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano.

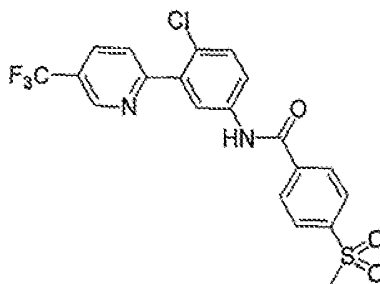
4-Cloro-3-(2'-piridil)anilina (10 mg, 0,05 mmol), 3-[3',5'-bis(trifluorometil)fenil]-1-bromopropano (34 mg, 0,1 mmol) e K₂CO₃ (14 mg, 0,1 mmol) em DMF (1 mL) foram agitados a 100°C de um dia para o outro. A mistura reacional foi acidificado com HCl 1N (aq.) e extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (MgSO₄) e concentradas. O material em bruto foi purificado por HPLC preparativa para produzir N-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)propil)-4-cloro-3-(piridin-2-il)benzenamina.

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



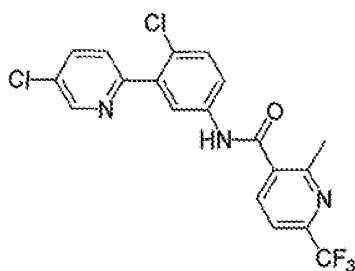
N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 0,5 mmol) foi utilizada no Procedimento A com 5-trifluorometil-2-bromopiridina (113 mg, 0,5 mmol). Purificada por cromatografia sobre sílica gel (5-50% acetato de etilo/hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como uma espuma branca: TLC $R_f = 0,30$ (15% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 460 (M)⁺.

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



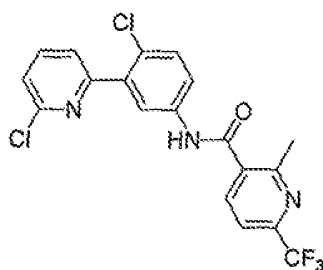
N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida (~1,0 mmol) foi utilizada no Procedimento A com 5-trifluorometil-2-bromopiridina (226 mg, 1 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (0-10% acetona/diclorometano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)benzamida como um sólido branco: MS (Q1) 455 (M)⁺.

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



Trifluorometanossulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo (4,12 mmol) foi utilizado no Procedimento I com cloreto de trimetilestanho para produzir 5-cloro-2-(trimetilestanil)piridina. O material em bruto (~4 mmol) foi utilizado no Procedimento K com *N*-(4-cloro-3-iodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (2 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (0-50% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC R_f = 0,48 (25% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 427 (M)⁺.

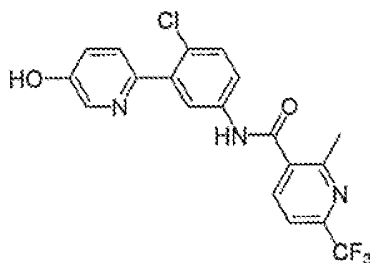
Exemplo 56 *N*-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



Trifluorometanossulfonato de 6-cloropiridin-2-ilo (4,12 mmol) foi utilizado no Procedimento I com cloreto de trimetilestanho para produzir 2-cloro-6-(trimetilestanil)piridina. O material em bruto (~4 mmol) foi utilizado no Procedimento K com *N*-(4-cloro-3-

iodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (2 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (5-45% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(6-cloropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,45$ (25% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 426 (M)⁺.

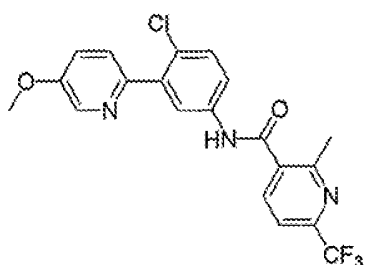
Exemplo 57 *N*-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



3-(Triisopropilsililoxi)piridina (2,66 mmol) foi utilizada no Procedimento J com hexametildiestanano para produzir 5-(triisopropilsililoxi)-2-(trimetilestanil)piridina. O material em bruto (~0,55 mmol) foi utilizado no Procedimento K com *N*-(4-cloro-3-iodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,17 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (0-40% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um óleo amarelo. A *N*-(4-cloro-3-(5-(triisopropilsililoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1 mmol) foi tratada com TBAF (2 mL, 1 M em THF) em THF (1 mL) a 23 °C durante trinta minutos, concentrada, redissolvida em acetato de etilo, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e concentrada. O sólido em bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica gel (0-10 % isopropanol/diclorometano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-

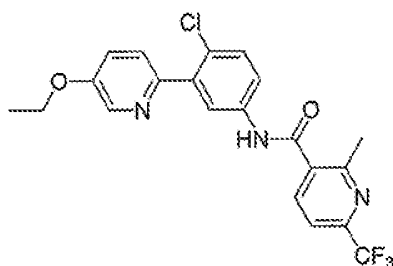
hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,59$ (10% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 408 (M)⁺.

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



N-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,12 mmol) foi utilizada no Procedimento L com iodometano em excesso. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-100% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-metoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,57$ (50% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 423 (M)⁺.

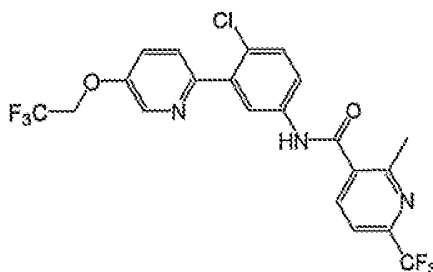
Exemplo 59 *N*-(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



N-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,05 mmol) foi utilizada no

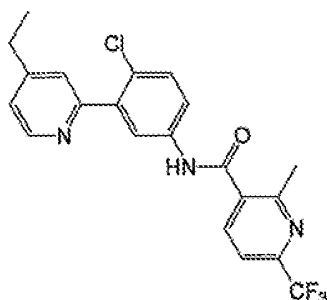
Procedimento L com iodoetano em excesso. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-100% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-etoxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,64$ (50% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1), 436 (M)⁺.

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



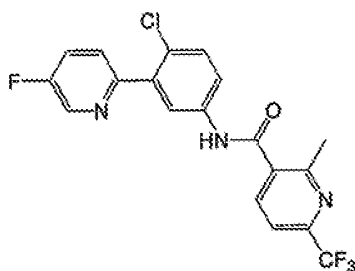
N-(4-cloro-3-(5-hidroxipiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (0,12 mmol) foi utilizada no Procedimento L com iodeto de trifluoroetilo em excesso. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-40% acetato de etilo/hexano) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco: TLC $R_f = 0,64$ (40% acetato de etilo/hexanos); MS (Q1) 490 (M)⁺.

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



N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 1 mmol) foi utilizada no Procedimento A com 4-etil-2-bromopiridina (1 mmol). Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-60% acetato de etilo/hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(4-etilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido castanho-amarelado: MS (Q1) 419 (M)⁺.

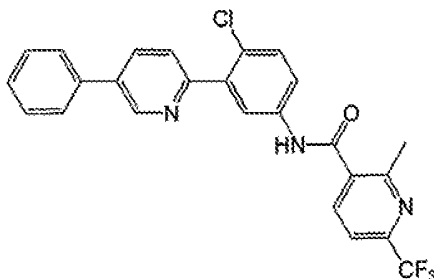
Exemplo 62 *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)henil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



N-(4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (~ 1 mmol) foi utilizado no Procedimento A com 5-fluoro-2-bromopiridina (1 mmol). Purificada por cromatografia sobre sílica gel (5-45% acetato de etilo/hexanos) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-

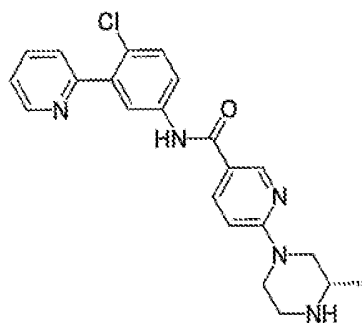
(trifluorometil)nicotinamida como um sólido castanho-amarelado: MS (Q1) 409 (M)⁺.

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



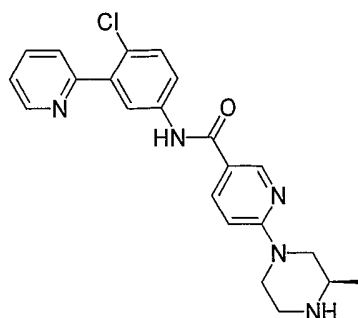
trifluorometanossulfonato de 5-fenilpiridin-2-ilo (1,5 mmol) foi utilizado no Procedimento J com cloreto de trimetilestanho para produzir 5-fenil-2-(trimetilestanil)piridina. O material em bruto (~1,25 mmol) foi utilizado no Procedimento K com *N*-(4-cloro-3-iodofenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida (1 mmol). Purificado por cromatografia sobre sílica gel (1% acetona/cloreto de metileno) para produzir *N*-(4-cloro-3-(5-fenilpiridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida como um sólido castanho-amarelado: TLC $R_f = 0,15$ (1% acetona/cloreto de metileno); MS (Q1) 467 (M)⁺.

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



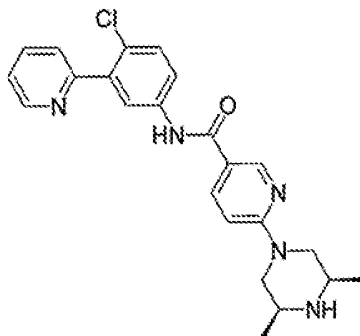
Foi realizado o procedimento F utilizando N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 75 mg de (S)-2-metilpiperazina em 0,75 mL de butanol a 160°C durante 60 min. A purificação por HPLC de fase inversa produziu (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

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



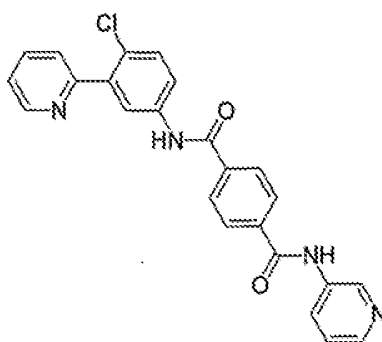
Foi realizado o procedimento F utilizando N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 75 mg de (R)-2-metilpiperazina em 0,75 mL de butanol a 160°C durante 60 min. A purificação por HPLC de fase inversa produziu (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

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



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (75 mg) e 114 mg de 2,6-dimetilpiperazina em 1 mL de butanol a 160°C durante 60 min. A purificação por HPLC de fase inversa produziu *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

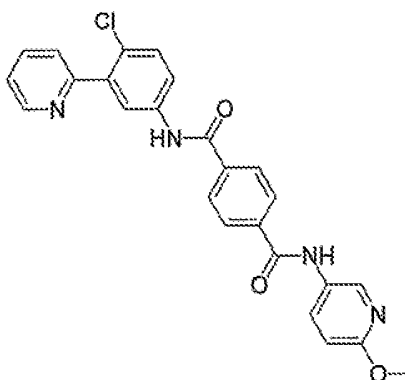
Exemplo 67 *N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida



320 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 400 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)benzóico via Procedimento G para dar 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo. O 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato foi então hidrolisado

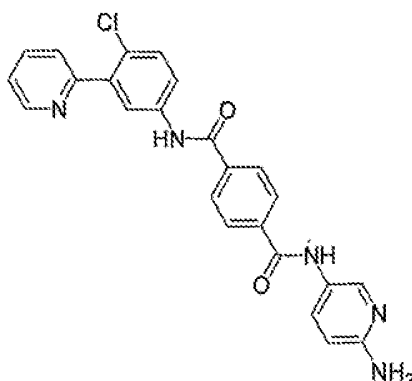
via Procedimento M para dar 550 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico. 50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-aminopiridina via Procedimento G. A camada orgânica foi evaporada até à secura e purificada sobre HPLC de fase inversa para produzir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.

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



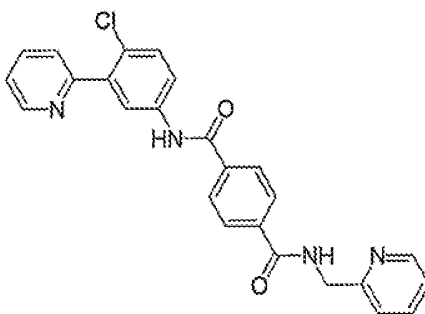
50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-metoxi-5-aminopiridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

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



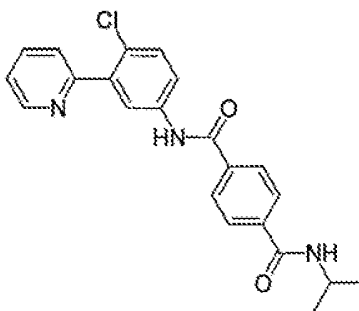
50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2,5-diaminopiridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 -(6-aminopiridin-3-il)- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

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



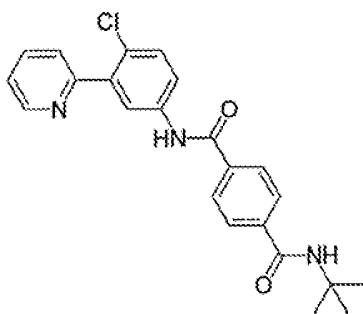
50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-(aminometil)piridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺.

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



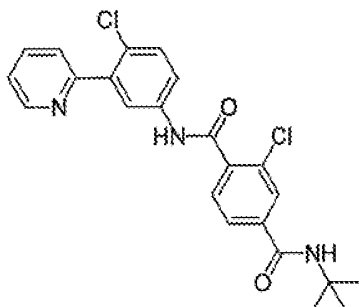
50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a isopropilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 (4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -isopropiltereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

Exemplo 72 N^1 -*terc*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



50 mg de ácido 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a *terc*-butilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 -*terc*-butil- N^4 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

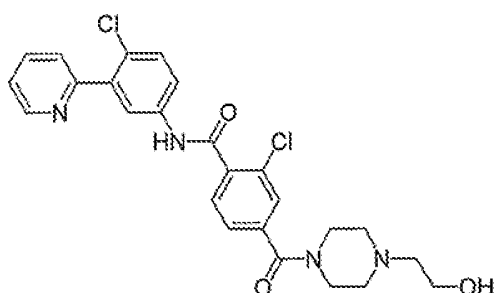
Exemplo 73 *N*⁴-*terc*-butil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



67 mL de 2-cloro-1,4-dimetilbenzeno e 356 g de Permanganato de Potássio foram submetidos a refluxo em 1,5 L de H₂O durante várias horas e seguidos em relação ao desaparecimento do material de partida por TLC. O Permanganato de Potássio foi filtrado e a mistura reacional foi acidificada e filtrada para produzir ácido 2-clorotereftálico. 46,8 g de ácido 2-clorotereftálico foi tratado com uma solução saturada de HCl gasoso em MeOH de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada, submetida a processamento básico e seca para produzir o 2-clorotereftalato de dimetilo. 20 g de 2-clorotereftalato de dimetilo foi arrefecido até 0°C em DCM e foram adicionados gota a gota 87 mL de uma solução de BBr₃ 1M em DCM ao longo de várias horas. A mistura reacional foi subseqüentemente aquecida até à temperatura ambiente e agitada até estar concluída. Após processamento básico, o ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzóico foi purificado por ISCO Combi-Flash. 959 mg de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzóico foi acoplado a 750 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via procedimento G. 1 g de 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico. 50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-

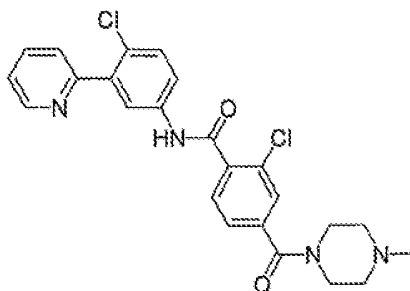
il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a *terc*-butilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*⁴-*terc*-butil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 443,2 (M)⁺.

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



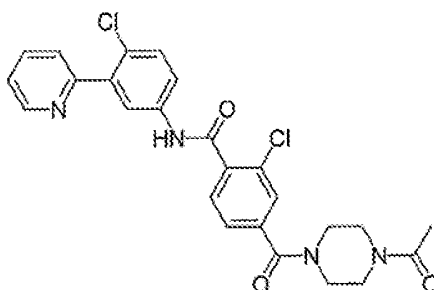
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a *N*-(2-hidroxietil)piperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

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



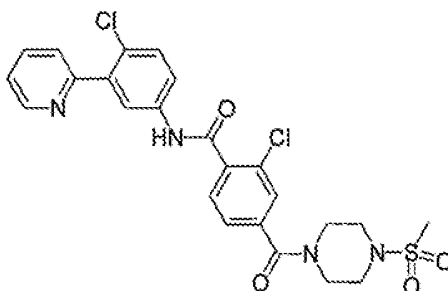
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-metilpiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

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



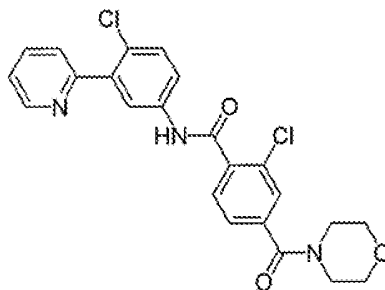
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-acetilpiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(4-acetilpiperazina-1-carbonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

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



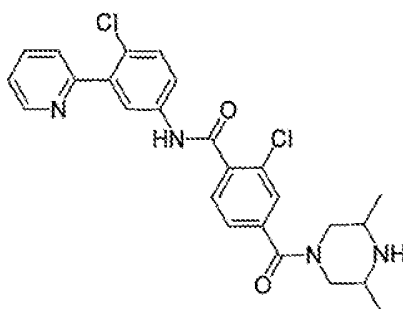
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-sulfonilpiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(metilsulfonil)piperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 533 (M)⁺.

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



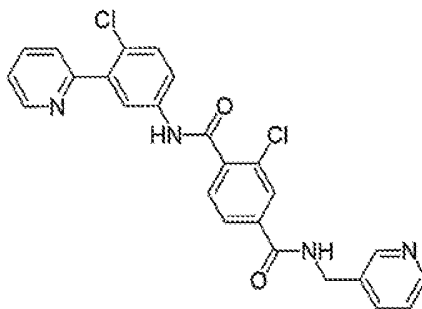
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a morfolina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(morfolina-4-carbonil)benzamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

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



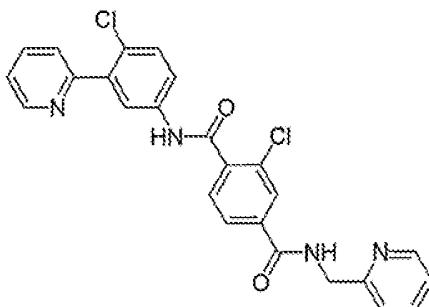
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2,6-dimetilpiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Exemplo 80 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(piridin-3-ilmetil)tereftalamida



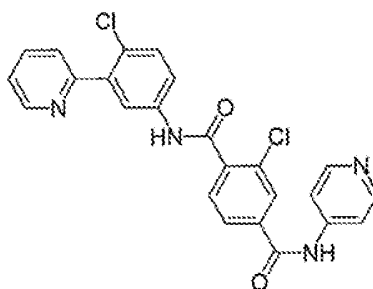
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-(aminometil)piridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(piridin-3-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

Exemplo 81 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida



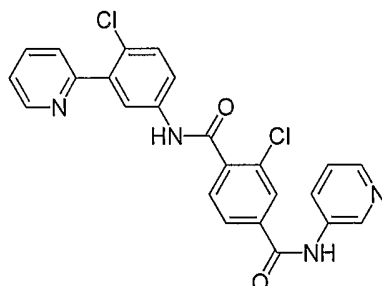
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-(aminometil)piridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 477 (M)⁺.

Exemplo 82 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-4-il)tereftalamida



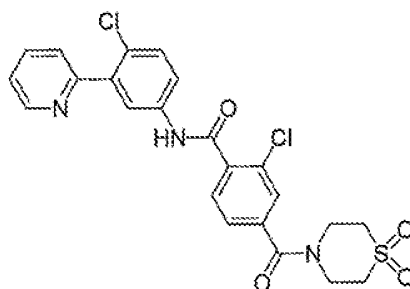
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 4-aminopiridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

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



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-aminopiridina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(piridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

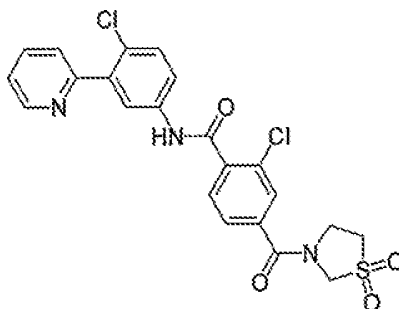
Exemplo 84 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolina-4-carbonil)benzamida (tiomorfolina S-oxidada)



100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a tiomorfolina via Procedimento G. 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiomorfolina-4-carbonil)benzamida em bruto foi feita reagir via Procedimento R para oxidar o enxofre da tiomorfolina e purificada via HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-

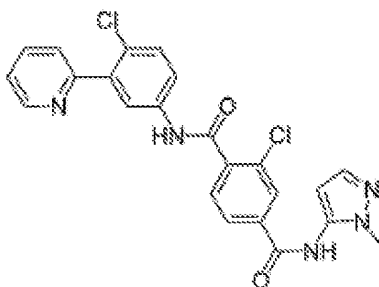
(tiomorfolina-4-carbonil)benzamida (na qual o enxofre da tiomorfolina está oxidado a SO₂). MS (Q1) 504 (M)⁺.

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



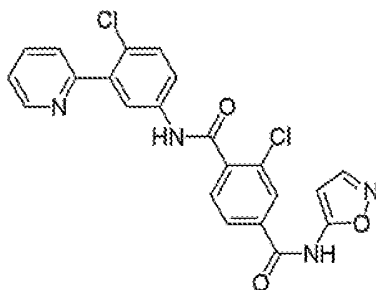
100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin,2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a tiazolidina via Procedimento G. 2-Cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil)benzamida em bruto foi feita reagir via Procedimento R e purificada via HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil)benzamida (na qual o enxofre da tiazolidina está oxidado a SO₂). MS (Q1) 490 (M)⁺.

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



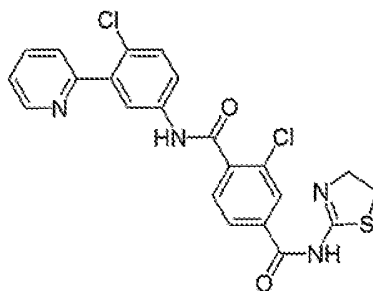
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 5-amino-1-metilpirazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 466 (M)⁺.

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



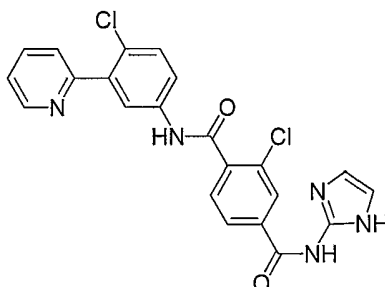
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 5-aminoisoxazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(isoxazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

Exemplo 88 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-di-hidrotiazol-2-il)tereftalamida



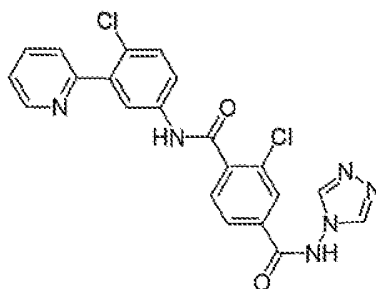
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-amino-4,5-dihidrotiazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-dihidrotiazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

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



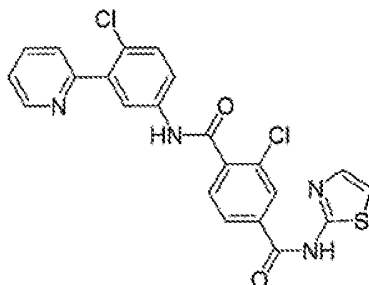
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-aminoimidazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1*H*-imidazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

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



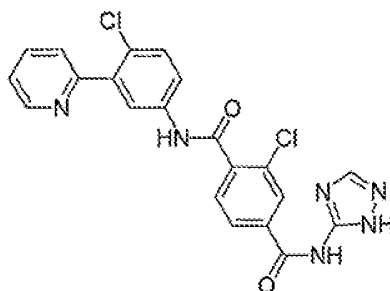
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 4-amino-1,2,4-triazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4H-1,2,4-triazol-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

Exemplo 91 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(tiazol-2-il)tereftalamida



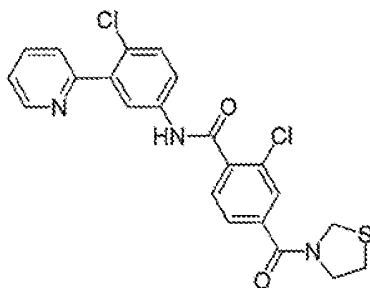
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-aminotiazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(tiazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

Exemplo 92 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-1,2,4-triazol-5-il)tereftalamida



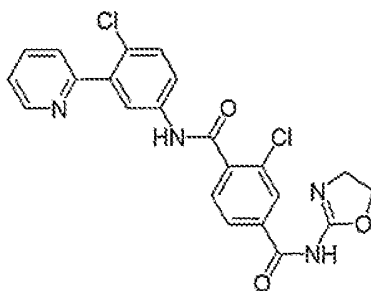
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-amino-1,2,4-triazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1H-1,2,4-triazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 453 (M)⁺.

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



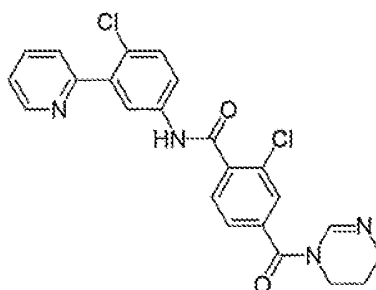
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a tiazolina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(tiazolidina-3-carbonil)benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Exemplo 94 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4,5-di-hidrooxazol-2-il)tereftalamida



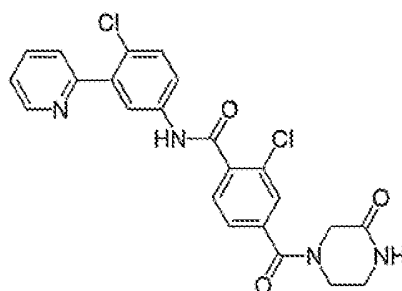
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-amino-4,5-di-hidrooxazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*¹-(4,5-di-hidrooxazol-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 456 (M)⁺.

Exemplo 95 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetra-hidropirimidina-1-carbonil)benzamida



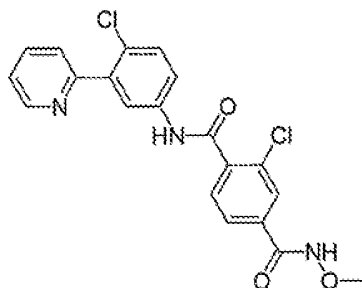
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1,4,5,6-tetra-hidropirimidina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1,4,5,6-tetra-hidropirimidina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 454 (M)⁺.

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



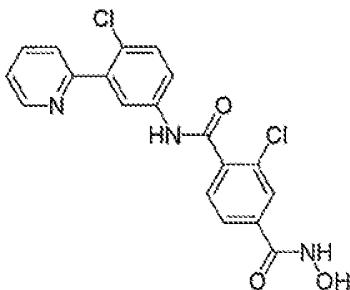
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-oxopiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-oxopiperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

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



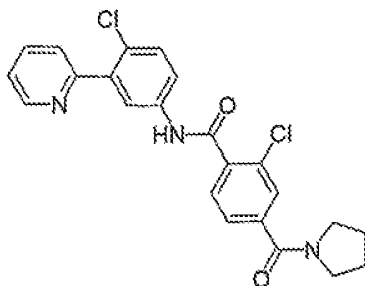
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a cloridrato de *N*-metil-hidroxilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-metoxitereftalamida. MS (Q1) 417 (M)⁺.

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



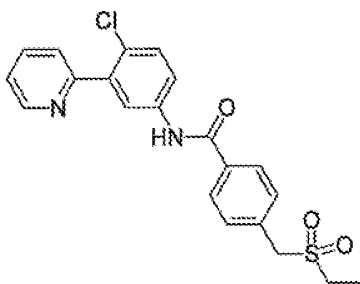
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a cloridrato de hidroxilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil) N^4 -hidroxitereftalamida. MS (Q1) 403 (M)⁺.

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



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a pirrolidina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(pirrolidina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 441 (M)⁺.

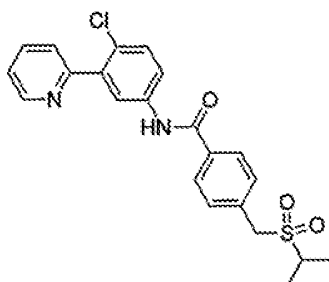
Exemplo 100 N -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida



Cloreto de etanossulfonilo foi reduzido a etanossulfinato de sódio de acordo com o procedimento em J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p2436. Resumidamente, 2,5 mL de cloreto de etanossulfonilo foi adicionado gota a gota a uma solução de 3,67 g de carbonato de sódio e 5,51 g de sulfato de sódio em 13 mL de água. Depois de concluída a reação, a água foi evaporada e os sólidos foram suspensos em etanol e aquecidos até 80° C durante 1 h antes de filtrar os sólidos. O filtrado foi então evaporado para dar 2,5 grama do etanossulfinato de sódio. 293 mg de etanossulfinato de sódio foi combinado com 230 mg de (4-bromoetil)benzoato de metilo em 2 mL de DMF e aquecidos até 120 °C durante 5 min num reator de micro-ondas. A reação foi então extraída com Acetato de Etilo e Solução aquosa saturada de cloreto de sódio para dar 250 mg de 4-(etilsulfonilmetil)benzoato de metilo após evaporação da camada orgânica. 200 mg de 4-(etilsulfonilmetil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar 119 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil)benzóico.

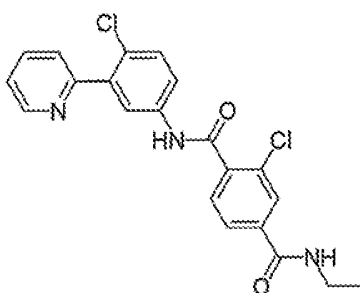
50 mg de ácido 4-(etilsulfonilmetil)benzóico foi acoplado com 67 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via Procedimento G. Este produto foi recristalizado de metanol para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

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



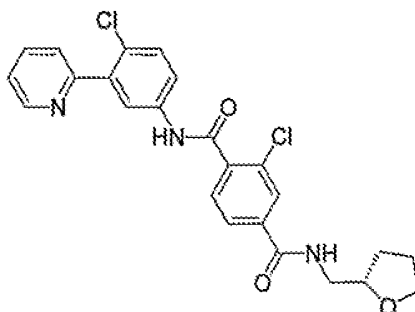
N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil)benzamida foi preparada utilizando o mesmo procedimento que a *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonilmetil)benzamida exceto que o cloreto de etanossulfonilo foi substituído por cloreto de propano-2-sulfonilo. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 429 (M)⁺.

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



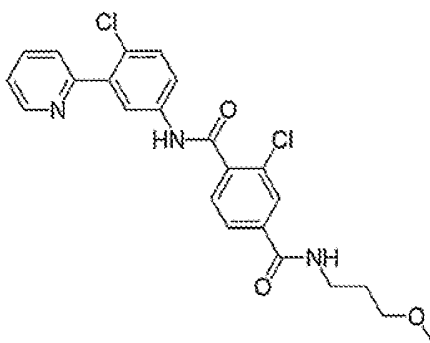
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a etilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-etiltereftalamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

Exemplo 103 (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)tereftalamida



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (S)-(+)-tetra-hidrofurilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (S)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)tereftalamida. MS (Q1) 471 (M)⁺.

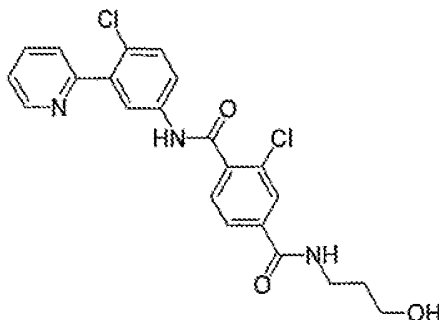
Exemplo 104 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(3-metoxipropil)tereftalamida



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-metoxipropilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-

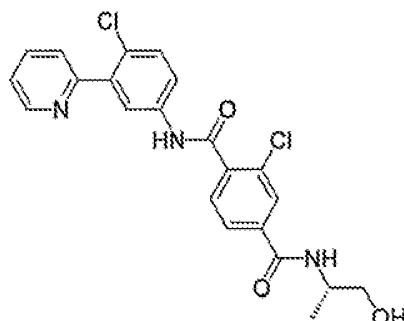
N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-metoxipropil)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Exemplo 105 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-hidroxipropil)tereftalamida



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 3-hidroxipropilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-hidroxipropil)tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

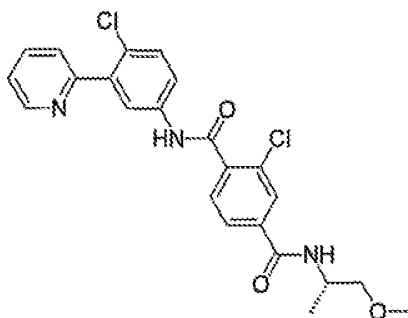
Exemplo 106 (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-hidroxipropan-2-il)tereftalamida



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (S)-2-amino-1-

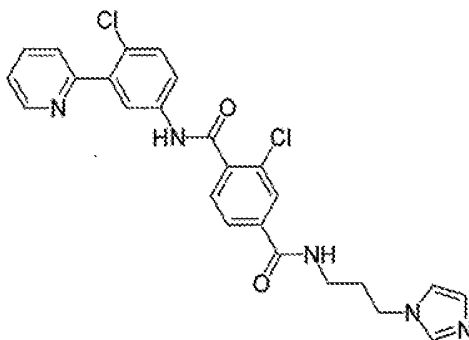
propanol via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-hidroxiopropan-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Exemplo 107 (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metoxipropan-2-il)tereftalamida



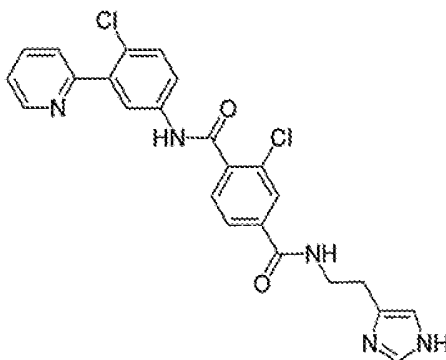
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (*S*)-1-metoxi-2-propilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(1-metoxipropan-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Exemplo 108 *N*⁴-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



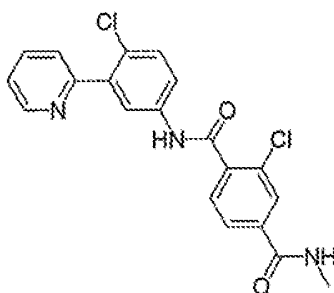
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-(3-aminopropil)imidazole via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^4 -(3-(1*H*-imidazol-1-il)propil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 495 (M)⁺.

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



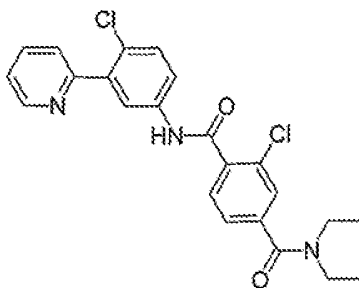
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a histamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^4 -(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 481 (M)⁺.

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



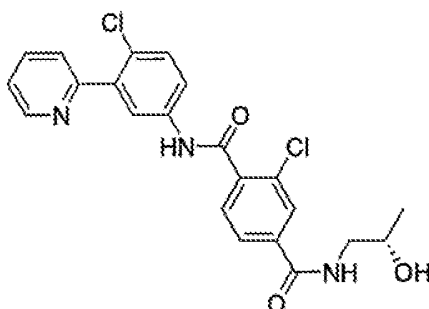
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a metilamina cloridrato via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltereftalamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

Exemplo 111 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 -diemiltereftalamida



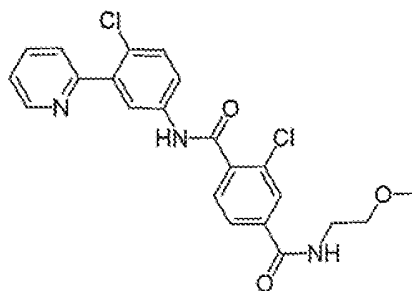
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a cloridrato de dietilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4,N^4 -dieterftalamida. MS (Q1) 443 (M)⁺

Exemplo 112 (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxipropil)-tereftalamida



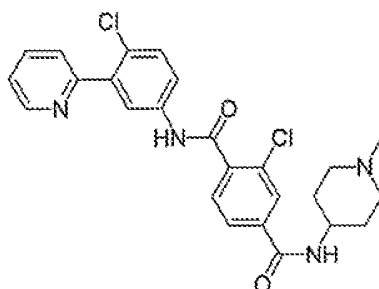
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (S)-1-amino-2-propanol via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (S)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxiopropil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

Exemplo 113 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-metoxietil)tereftalamida



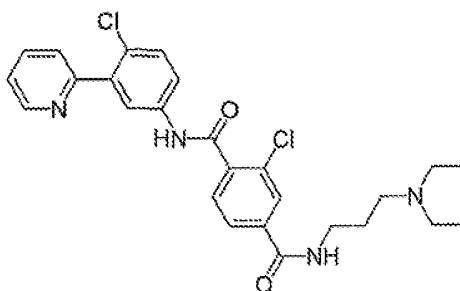
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-metoxietanamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-metoxietil)tereftalamida. MS (Q1) 444 (M)⁺.

Exemplo 114 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-metilpiperidin-4-il)tereftalamida



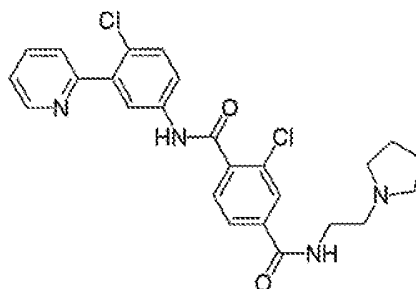
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 4-amino-1-metilpiperidina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-metilpiperidin-4-il)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

Exemplo 115 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-(dietilamino)propil)tereftalamida



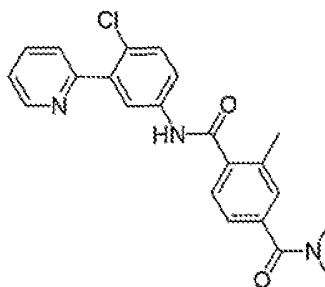
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N,N -dietilpropilenodiamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(3-(dietilamino)propil)tereftalamida. MS (Q1) 499 (M)⁺.

Exemplo 116 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-(pirrolidin-1-il)etil)tereftalamida



75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N-(2-aminoetil)pirrolidina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴-(2-(pirrolidin-1il)etil)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

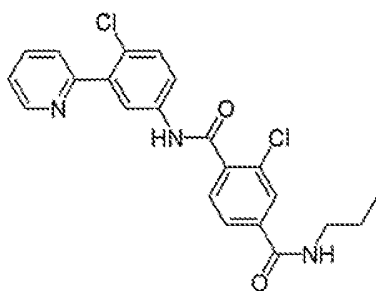
Exemplo 117 N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴,N⁴,2-trimetiltereftalamida



Num tubo selado, 1,94 g de 2-bromotereftalato de dimetilo foi dissolvido em 4 mL de HMPA e desgaseificado com azoto antes da adição de 1,1 mL de tetrametilestanho e 0,077 g de tetraquistrifenilfosfeno paládio. Depois de selar o tubo, a reação foi aquecida a 65° C durante 16 h. A reação foi então partilhada para éter etílico e água e extraída. As camadas orgânicas foram lavadas com hidróxido de amónio a 5%, HCl 1N, novamente com hidróxido de amónio a 5% e finalmente com água. A filtração do solvente através de

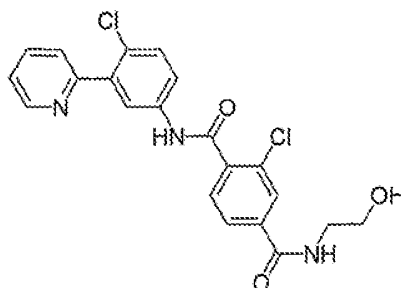
sulfato de sódio e evaporação deu 1,44 g de 2-metiltereftalato de dimetilo em bruto. 210 mg de 2-metiltereftalato de dimetilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar o ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzóico. Foi realizada cromatografia sobre sílica gel (gradiente de 0% a 70% de AcOEt em hexanos) para produzir 115 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzóico. O ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzóico foi então acoplado a cloridrato de dimetilamina via Procedimento G. O 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzoato de metilo em bruto foi então hidrolisado via Procedimento M para dar 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzóico. 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplada a 110 mg de ácido 4-(dimetilcarbamoil)-2-metilbenzóico via Procedimento G para produzir N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4, N^4 , 2-trimetiltereftalamida. MS (Q1) 394 (M)⁺.

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



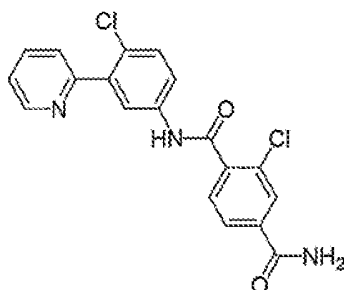
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a propilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -propiltereftalamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

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



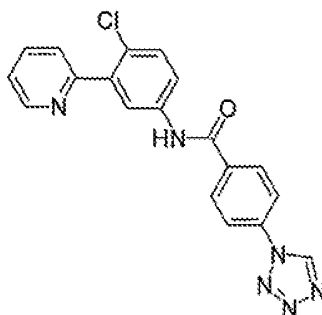
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a propanolamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-etil)tereftalamida. MS (Q1) 428 (M)⁺.

Exemplo 120 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



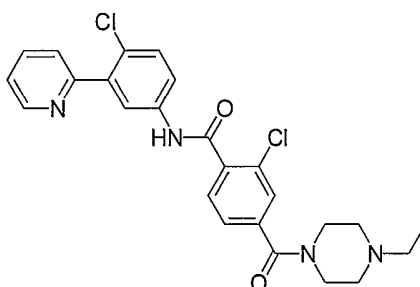
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a cloreto de amônio via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 386 (M)⁺.

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



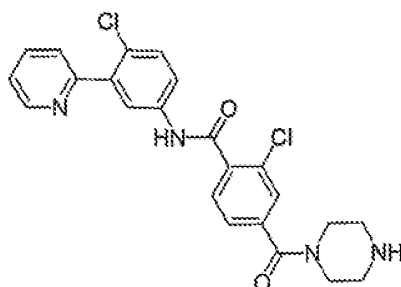
Foi utilizado o procedimento G para acoplar 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (50 mg) e ácido 4-(1*H*-tetrazol-1-il)benzóico para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-tetrazol-1-il)benzamida. MS (Q1) 421,0 (M)⁺.

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



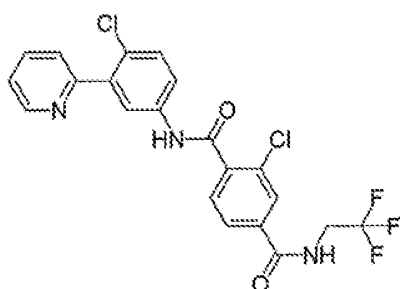
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-etilpiperazina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

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



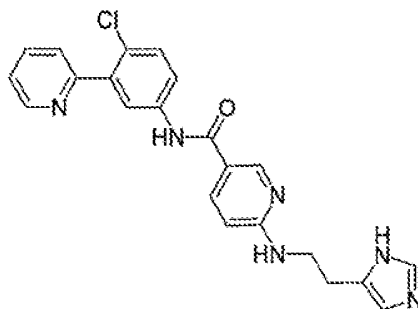
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a Boc-piperazina via Procedimento G. A camada orgânica foi evaporada até à secura e tratada com TFA. Após 1 h, o TFA foi removido e o material em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazina-1-carbonil)benzamida. MS (Q1) 455 (M)⁺.

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



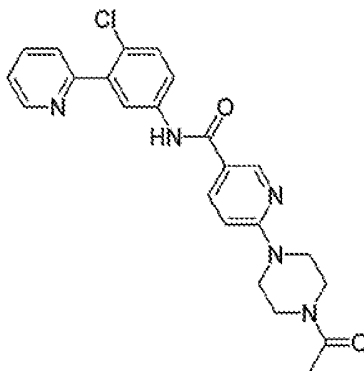
75 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2,2,2-trifluoroetilamina via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2,2,2-trifluoroetil)tereftalamida. MS (Q1) 469 (M)⁺.

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



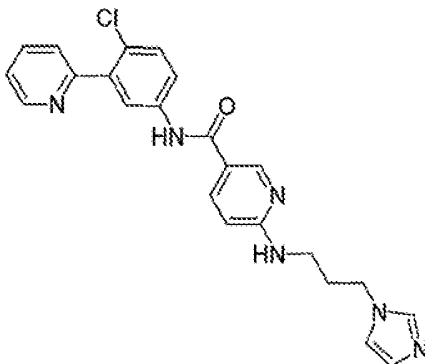
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 100 mg de histamina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(2-(1*H*-imidazol-5-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

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



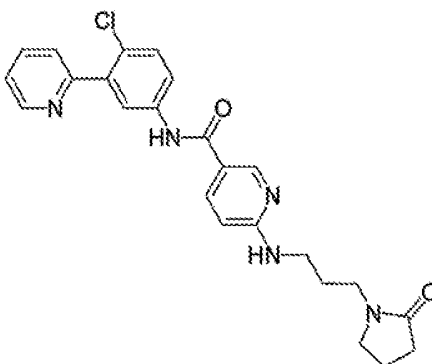
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 0,12 mL de acetilpiperazina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 436 (M)⁺.

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



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 125 mg de 1-(3-aminopropil)imidazole em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

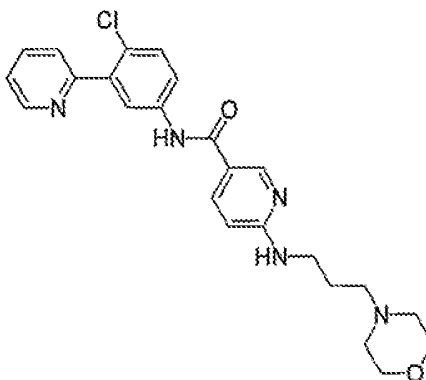
Exemplo 128 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 0,42 mL de 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona em butanol

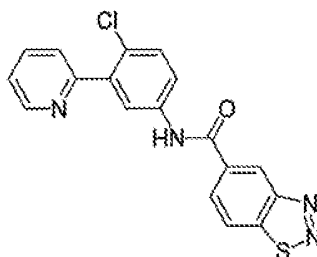
(0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-(2-oxopirrolidin-1-il)propilamino)nicotinamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

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



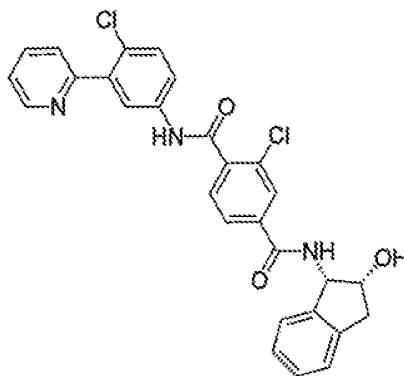
Foi realizado o procedimento F utilizando *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-cloro-3-carboxamida (50 mg) e 0,14 mL de *N*-(3-aminopropil)morfolina em butanol (0,5 mL). A reação em bruto foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-morfolinopropilamino)nicotinamida. MS (Q1) 452 (M)⁺.

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



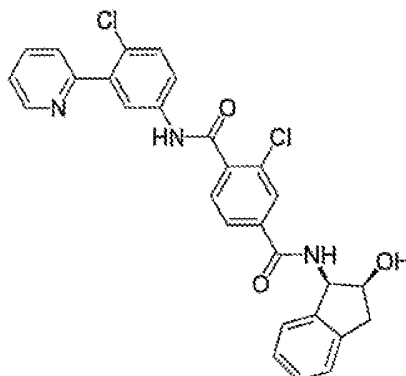
50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido benzo-1,2,3-tiadiazole-5-carboxílico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado via HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzo[d][1,2,3]tiadiazole-5-carboxamida. MS (Q1) 367 (M)⁺.

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



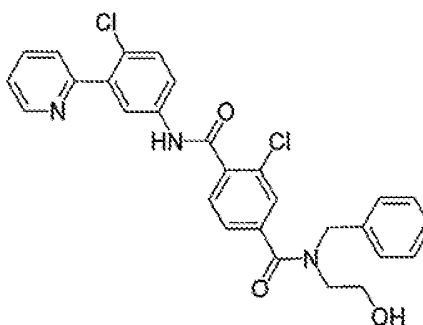
60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-ol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)tereftalamida. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

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



60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (1*R*,2*S*)-1-amino-2,3-di-hidro-1*H*-inden-2-ol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)tereftalamida. MS (Q1) 518,2 (M)⁺.

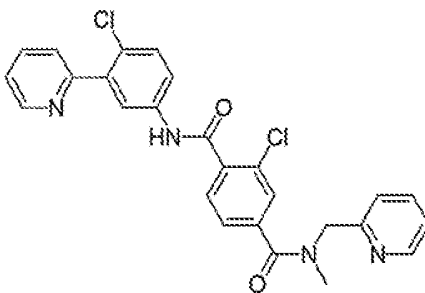
Exemplo 133 *N*⁴-benzil-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxi-2-etil)-tereftalamida



40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-(benzilamino)etanol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*⁴-

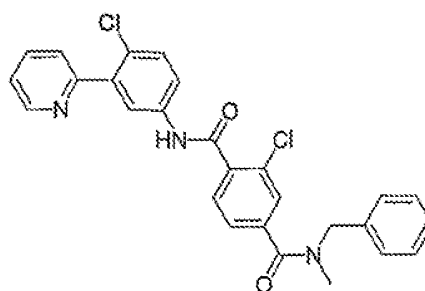
benzil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-etil)tereftalamida. MS (Q1) 520 (M)⁺.

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



40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N -metil-1-(piridin-2-il)metanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metil- N^4 -(piridin-2-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

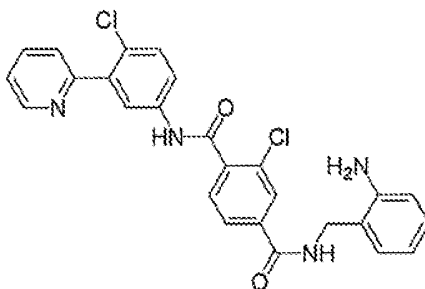
Exemplo 135 N^4 -benzil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltereftalamida



40 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N -metil-1-fenilmetanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^4 -

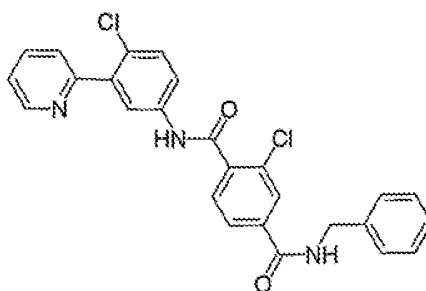
benzil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -metiltereftalamida. MS (Q1) 490,1 (M)⁺.

Exemplo 136 N^4 -(2-aminobenzil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N^1 -feniletano-1,2-diamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^4 -(2-aminobenzil)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 491 (M)⁺.

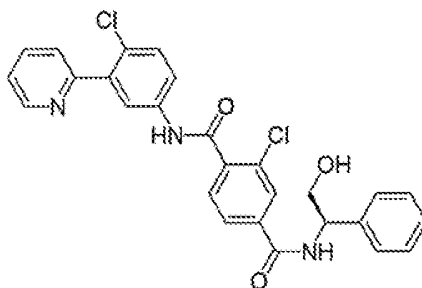
Exemplo 137 N^4 -benzil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida



60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a benzilamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC

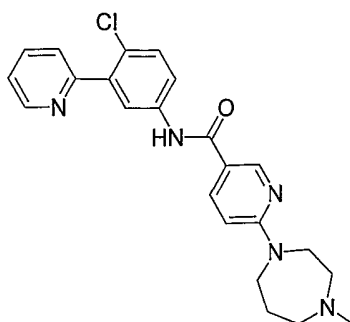
de fase inversa para produzir N^4 -benzil-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 476 (M)⁺.

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



60 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (*R*)-2-amino-2-feniletanol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-1-feniletíl)tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

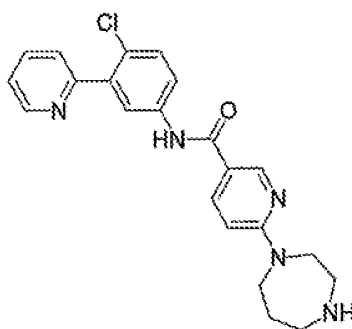
Exemplo 139 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)nicotinamida



50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida foi feito reagir com 1-metil-1,4-diazepano via Procedimento F. A reação foi evaporada até à

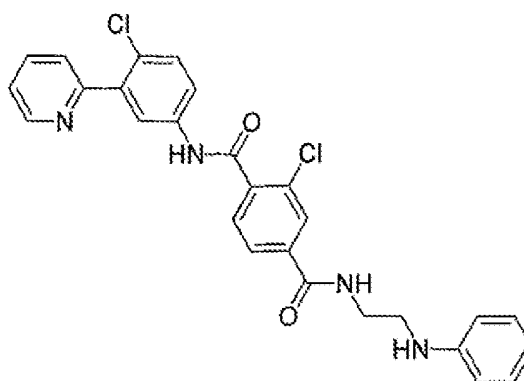
secura e purificada sobre HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422 (M)⁺.

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



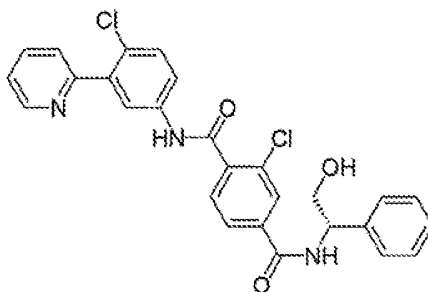
50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida foi feito reagir com 1,4-diazepano via Procedimento F. A reação foi evaporada até à secura e purificada sobre HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(1,4-diazepan-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408 (M)⁺.

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



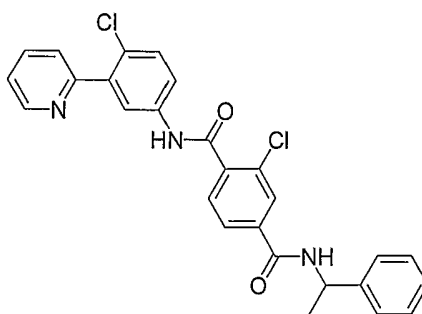
62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a N^1 -feniletano-1,2-diamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-(fenilamino)etil)tereftalamida. MS (Q1) 505,1 (M)⁺.

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



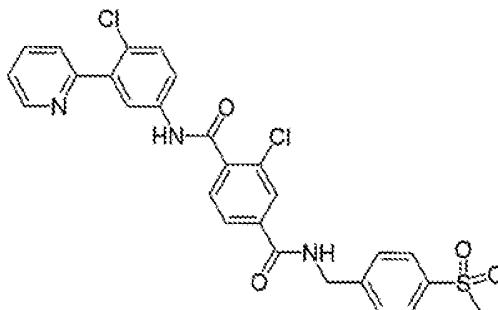
62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (*S*)-2-amino-2-feniletanol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(2-hidroxi-1-feniletil)tereftalamida. MS (Q1) 506 (M)⁺.

Exemplo 143 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-feniletil)tereftalamida



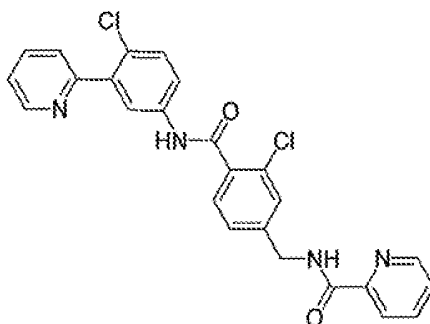
62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1-feniletanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1-feniletil)tereftalamida. MS (Q1) 490,1 (M)⁺.

Exemplo 144 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4-(metilsulfonil)benzil)-tereftalamida



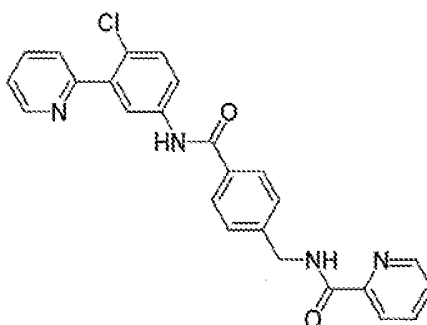
62 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (4-(metilsulfonil)fenil)metanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(4-(metilsulfonil)benzil)tereftalamida. MS (Q1) 554 (M)⁺.

Exemplo 145 N -(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil)picolinamida



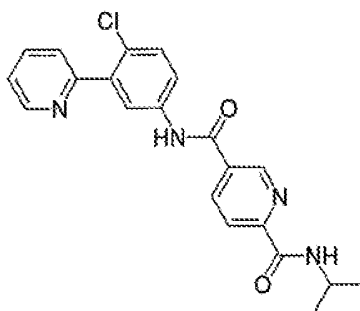
75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2-clorobenzóico via Procedimento G para produzir 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzilcarbamato de *terc*-butilo. O 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzilcarbamato de *terc*-butilo foi subsequentemente tratado com HCl 4N em dioxano para remover o grupo de proteção Boc e formar o sal de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. 54 mg do sal de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida em bruto foi acoplado a ácido picolínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil)picolinamida. MS (Q1) 477,3 (M)⁺.

Exemplo 146 *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil)picolinamida



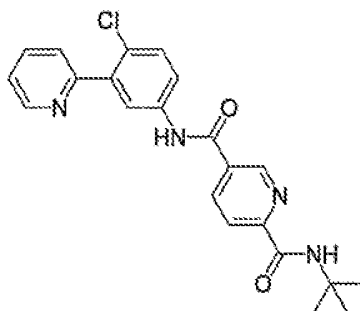
75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)benzóico via Procedimento G para produzir 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzilcarbamato de *terc*-butilo. O 4-(4-cloro-3-piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzilcarbamato de *terc*-butilo foi subsequentemente tratado com HCl 4N em dioxano para remover o grupo de proteção Boc e formar o sal de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. 50 mg do de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida em bruto sal foi acoplado a ácido picolínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil)picolinamida. MS (Q1) 443,3 (M)⁺.

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



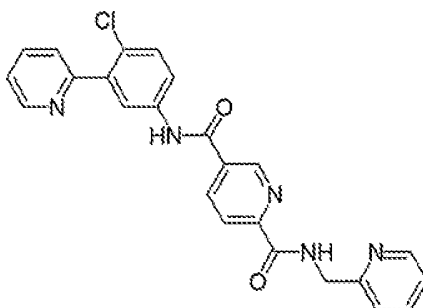
250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico foi acoplado a isopropilamina via Procedimento G. O 6-(isopropilcarbamoil)nicotinato de metilo em bruto foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 227 mg de ácido 6-(isopropilcarbamoil)nicotínico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(isopropilcarbamoil)nicotínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -isopropilpiridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 395,1 (M)⁺.

Exemplo 148 N^2 -*terc*-butil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida



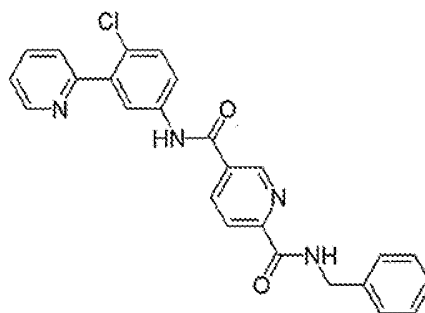
250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico foi acoplado a *terc*-butilamina via Procedimento G. O 6-(*terc*-butilcarbamoil)nicotinato de metilo em bruto foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 250 mg de ácido 6-(*terc*-butilcarbamoil)nicotínico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(*terc*-butilcarbamoil)nicotínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^2 -*terc*-butil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

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



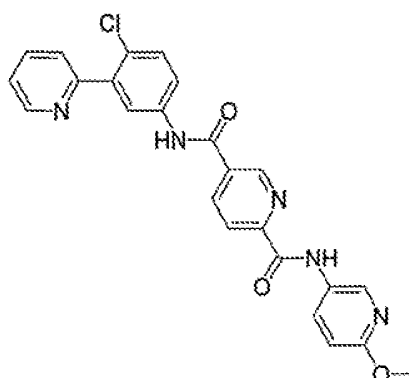
250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico foi acoplado a piridin-2-ilmetanamina via Procedimento G. O 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotinato de metilo em bruto foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 250 mg de ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotínico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)nicotínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(piridin-2-ilmetil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 444,1 (M)⁺.

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



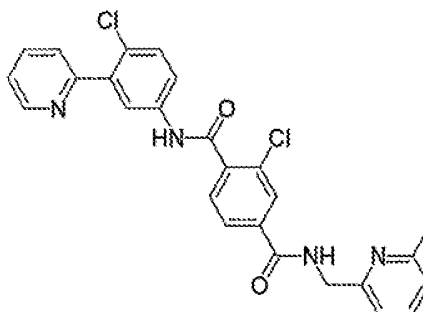
250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico foi acoplado a benzilamina via Procedimento G. O 6-(benzilcarbamoil)nicotinato de metilo em bruto foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 300 mg de ácido 6-(benzilcarbamoil)nicotínico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(benzilcarbamoil)nicotínico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^2 -benzil- N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)piridina-2,5-dicarboxamida. MS (Q1) 443,1 (M)⁺.

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



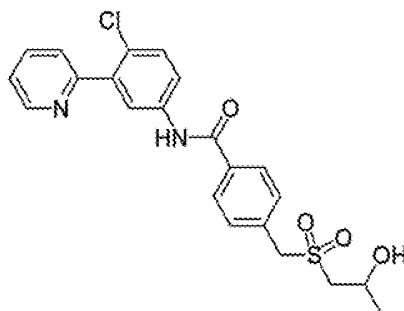
250 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico foi acoplado a 6-metoxipiridin-3-amina via Procedimento G. O 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotinato de metilo em bruto foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 196 mg de ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotínico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(6-metoxipiridin-3-ilcarbamoil)nicotínico via Procedimento G. O produto em bruto foi recristalizado para produzir N^5 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^2 -(6-metoxipiridin-3-il)piridina-2,5-dicarboxamida pura. MS (Q1) 460 (M)⁺.

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



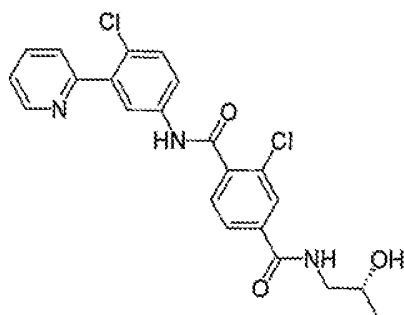
2,5 mL de azodicarboxilato de diisopropilo em 1,5mL de THF foram adicionados gota a gota a uma solução de 250 mg de (6-metilpiridin-2-il)metanol, 2,8 g de Trifenilfosfina e 1,6 g de isoindolina-1,3-diona em THF anidro à temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 2 horas e seguida por TLC. Após conclusão, o solvente foi concentrado, o material em bruto foi extraído 3 vezes em água e Clorofórmio e seco sobre Sulfato de Magnésio. O material em bruto foi purificado via ISCO Combi-Flash para produzir 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona. 350 mg de 2-((6-metilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona foi tratado com 440 µL de Mono-hidrato de Hidrazina em EtOH e submetido a refluxo durante várias horas para produzir (6-metilpiridin-2-il)metanamina. A (6-metilpiridin-2-il)metanamina em bruto foi evaporada e acoplada diretamente a 50mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-((6-metilpiridin-2-il)metil)tereftalamida. MS (Q1) 491,1 (M)⁺.

Exemplo 153 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-hidroxiopropilsulfonyl)metil)benzamida



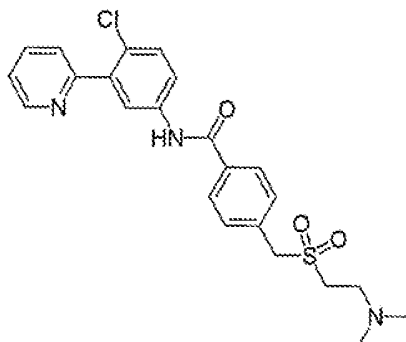
1 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir com 1-mercaptopropan-2-ol via Procedimento Q. 1 g de 4-((2-hidroxi-propil)metil)benzoato de metilo foi oxidado com 2g de MCPBA em DCM a -78°C para formar 4-((2-hidroxi-propil)metil)sulfonyl)benzoato de metilo em bruto. A reação foi evaporada e purificada por ISCO Combi-Flash para produzir 567 mg de 4-((2-hidroxi-propil)metil)sulfonyl)benzoato de metilo puro, o qual foi subsequentemente hidrolisado via Procedimento M para dar 328 mg de ácido 4-((2-hidroxi-propil)metil)sulfonyl)benzóico. 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-((2-hidroxi-propil)metil)sulfonyl)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-hidroxi-propil)metil)benzamida. MS (Q1) 445,3 (M)⁺.

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



100 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a (*R*)-2-amino-2-feniletanol via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-hidroxiopropil)tereftalamida. MS (Q1) 444,3 (M)⁺.

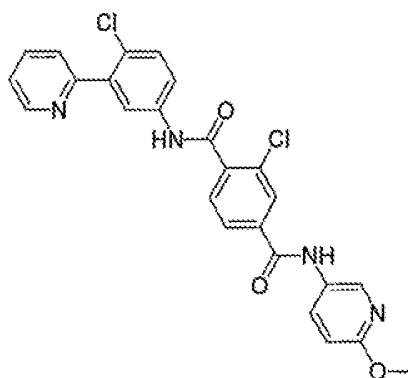
Exemplo 155 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonyl)metil)-benzamida



500 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(bromometil)benzóico via Procedimento E. 170 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feito reagir com cloridrato de 2-(dimetilamino)etanotiol via Procedimento Q. 140 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etiltio)metil)benzamida em bruto foi feito

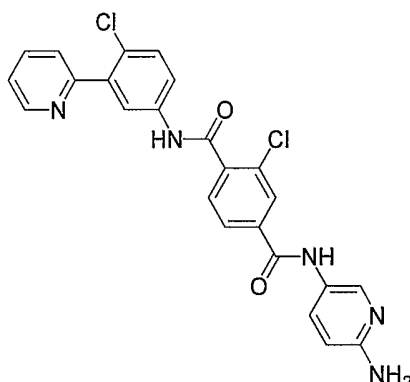
reagir com oxona via Procedimento R. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilsulfonyl)metil)benzamida. MS (Q1) 458,3 (M)⁺.

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



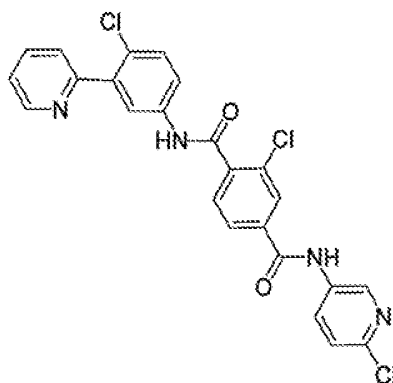
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 6-metoxipiridin-3-amina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(6-metoxipiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 493 (M)⁺.

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



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a piridina-2,5-diamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir N^1 -(6-aminopiridin-3-il)-2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)tereftalamida. MS (Q1) 478 (M)⁺.

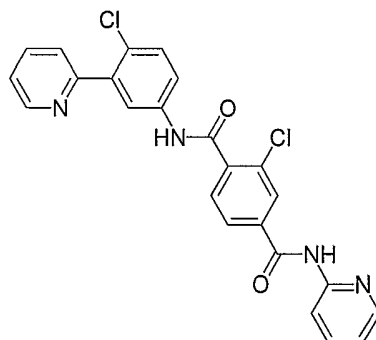
Exemplo 158 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-cloropiridin-3-il)tereftalamida



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 6-cloropiridin-3-amina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-

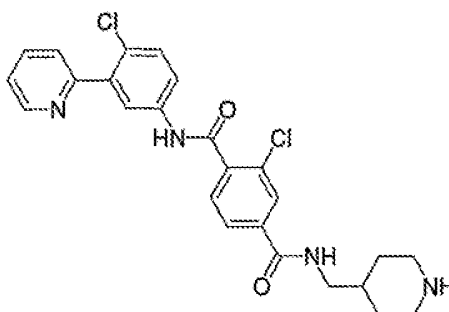
3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(6-cloropiridin-3-il)tereftalamida. MS (Q1) 497 (M)⁺.

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



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a piridin-2-amina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piridin-2-il)tereftalamida. MS (Q1) 463 (M)⁺.

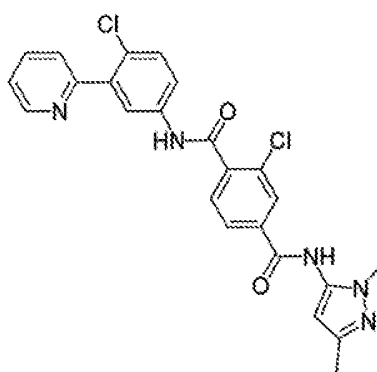
Exemplo 160 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piperidin-4-ilmetil)tereftalamida



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a piperidin-4-

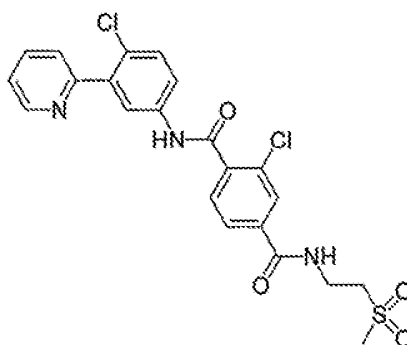
ilmetanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(piperidin-4-ilmetil)tereftalamida. MS (Q1) 483 (M)⁺.

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



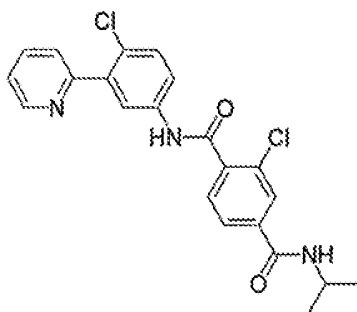
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 1,3-dimetil-1*H*-pymzol-5-amina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro- N^1 -(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)- N^4 -(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)tereftalamida. MS (Q1) 480 (M)⁺.

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



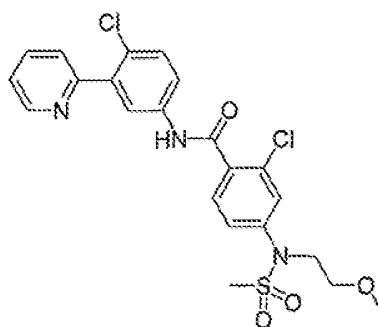
50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a 2-(metilsulfonil)etanamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-(2-(metilsulfonil)etil)tereftalamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

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



50 mg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzóico foi acoplado a isopropilamina via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-*N*⁴-isopropiltereftalamida. MS (Q1) 428 (M)⁺.

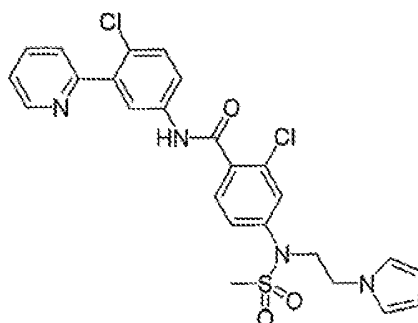
Exemplo 164 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)metil-sulfonamido)benzamida



A 5 g de 2-cloro-4-nitrobenzoato de metilo em 100 mL de EtOH foi adicionado 20 g de Cloreto de Estanho (II) em porções. A reação foi aquecida até 55°C e seguida por TLC até estar concluída. O solvente foi concentrado e foi realizada extração em acetato de etilo e água com TEA para reduzir as emulsões. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 3,9 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo. 1 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo foi arrefecido até 0°C em DCM com 485 µL de Piridina antes de ser adicionado Cloreto de Metanossulfonilo gota a gota. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O solvente foi concentrado e o material em bruto foi dissolvido em Acetato de Etilo e extraído com solução saturada de bicarbonato e em seguida solução aquosa saturada de cloreto de sódio. O material em bruto foi seco sobre Sulfato de Magnésio, filtrado e concentrado para dar 1,54 g de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo. Adicionou-se 107 µL de 1-bromo-2-metoxietano e 556 mg de Carbonato de Césio a 150 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo em DMF e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi extraída duas vezes em acetato de etilo com bicarbonato saturado e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-cloro-4-(N-(2-

metoxietil)metilsulfonamido)benzoato de metilo. 182 mg de 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 169 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzóico em bruto. 65 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil)metilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 494 (M)⁺.

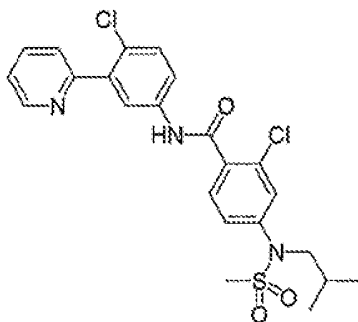
Exemplo 165 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



Adicionou-se 200 μ L de 1-(2-bromoetil)-1*H*-pirrole e 556 mg de Carbonato de Césio a 150 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo em DMF e agitou-se à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi extraída em acetato de etilo duas vezes com bicarbonato saturado e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato de metilo. 230 mg de 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M

para produzir 221 mg de ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzóico em bruto. 64 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-clorobenzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(*N*-(2-(1*H*-pirrol-1-il)etil)metilsulfonamido)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 529 (M)⁺.

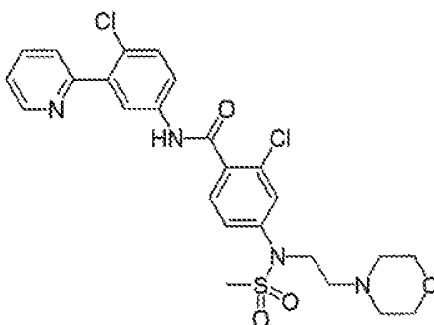
Exemplo 166 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)-benzamida



175 µL de 1-iodo-2-metilpropano e 740 mg de Carbonato de Césio foram adicionados a 200 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo em 2 mL de DMF e agitados no micro-ondas a 140°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída em acetato de etilo duas vezes com água, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada, concentrada e purificada sobre ISCO Combi-Flash para dar 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)benzoato de metilo. 120 mg de 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 110 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)benzóico em bruto. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa

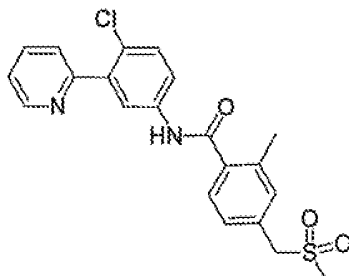
para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-isobutilmetilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 492 (M)⁺.

Exemplo 167 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metil-sulfonamido)benzamida



1,2 g de 4-(2-cloroetil)morfolina e 2,5 g de Carbonato de Césio foram adicionados a 334 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo em 7 mL de DMF e agitados no micro-ondas a 150°C durante 30 minutos. A mistura reacional foi extraída em acetato de etilo duas vezes com água, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada, concentrada para dar 2-cloro-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoato de metilo em bruto. 476 mg de 2-cloro-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M e purificado por HPLC de fase inversa para produzir 460 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzóico em bruto. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2-morfolinoetil)metilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 549 (M)⁺.

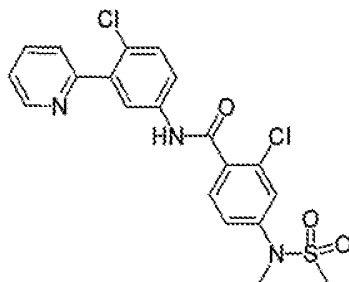
Exemplo 168 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



410 mg de 2-metiltereftalato de dimetilo foi hidrolisado via Procedimento M e purificado por ISCO Combi-Flash para proporcionar ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzóico. 255 mg de ácido 4-(metoxicarbonil)-3-metilbenzóico foi arrefecido até 0°C em 2 mL de THF antes de se adicionar gota a gota uma solução de 2,6 mL de complexo de BH₃-THF 1M em THF. O banho de gelo foi subsequentemente retirado e a reação foi agitada à temperatura ambiente até a reação parara a ~50% de conversão por TLC. A reação foi rearrefecida até 0°C e foram adicionados mais 2,6 mL de BH₃-THF gota a gota antes de o banho de gelo ter sido retirado. Após conclusão, a reação foi rearrefecida até 0°C e desativada com HCl 3N gota a gota. A camada aquosa foi extraída 2 vezes com Acetato de Etilo e a camada orgânica foi então extraída uma vez com solução de bicarbonato e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo. 220 mg de 4-(hidroximetil)-2-metilbenzoato de metilo foi arrefecido até 0°C em 5 mL de DCM antes da adição de 260 mg de Trifenilfosfina e 395 mg de NBS. A reação foi concentrada e diretamente purificada via ISCO Combi-Flash para dar 4-(bromometil)-2-metilbenzoato de metilo puro. 255 mg de 4-(bromometil)-2-metilbenzoato de metilo foi feito reagir via

Procedimento O para dar 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo. 250 mg de 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo foi então hidrolisado por aquecimento a 45°C durante 1 hora via Procedimento M para dar ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzóico. 202 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 415 (M)⁺.

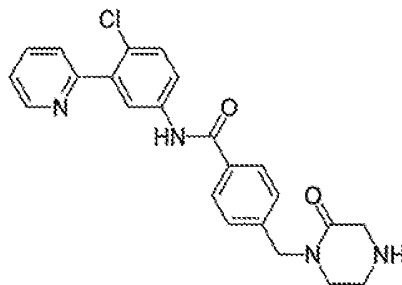
Exemplo 169 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetil-sulfonamido)benzamida



78 µL de iodometano e 447 mg de Carbonato de Césio foram adicionados a 300 mg de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo em 3 mL de DMF e agitados à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi extraída em acetato de etilo duas vezes com bicarbonato saturado e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo em bruto. 295 mg de 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para produzir 249 mg de ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzóico. 100 mg

de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 450 (M)⁺.

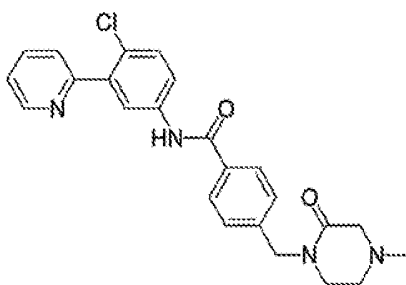
Exemplo 170 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida



500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir com 480 mg de 3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo e 1 g de Carbonato de Césio em 9 mL de DMF a 45°C. Após conclusão, a reação foi extraída em acetato de etilo 2 vezes com bicarbonato saturado, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-(4-(metoxicarbonil)benzil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo. 613 mg de 4-(4-(metoxicarbonil)benzil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzóico. 200 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi extraído duas vezes com bicarbonato saturado em acetato de etilo, seco sobre Sulfato de Magnésio, filtrado e concentrado para dar 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-

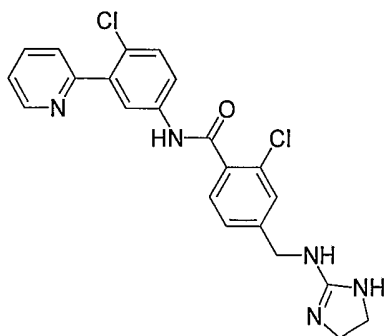
il)fenilcarbamoil)benzil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo em bruto. Foi subseqüentemente adicionado HCl 4N a 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo em bruto e concentrado para dar o sal de HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida. A reação foi purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida pura. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

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



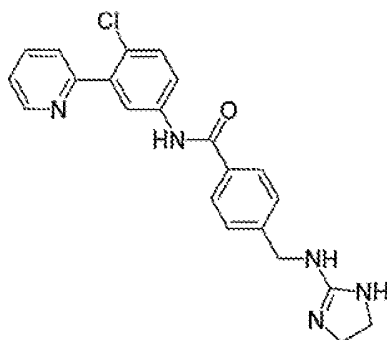
A 200 mg do sal de HCl de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4((2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida foi adicionado 55 mg de Paraformaldeído e 185 mg de Triacetoxiboro-hidreto de Sódio em 1 mL de 2% AcOH em DMF. Depois de concluída, a reação é extraída uma vez com bicarbonato e solução aquosa saturada de cloreto de sódio em acetato de etilo, seca sobre Sulfato de Magnésio, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-2-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida pura. MS (Q1) 435,3 (M)⁺.

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



100 mg do sal de HCl de 4-(aminometil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida em bruto foi feito reagir com 72 mg de 1-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-pirazole e 100 μ L de DIPEA em 500 μ L de DMF no microondas a 150°C durante 5 minutos. O produto em bruto foi concentrado até à secura e purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 440 (M)⁺.

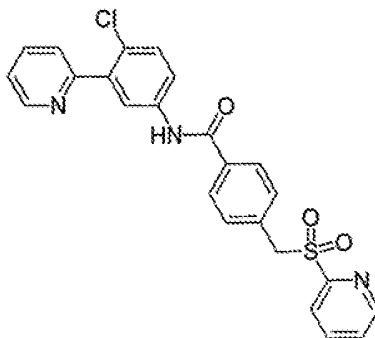
Exemplo 173 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida



100 mg do sal de HCl de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida em bruto foi feito reagir com 80 mg de 1-(4,5-di-hidro-1*H*-imidazol-2-il)-3,5-dimetil-1*H*-

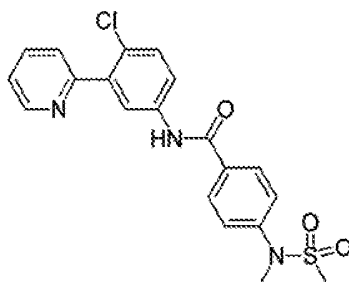
pirazole e 110 μL de DIPEA em 1 mL de DMF no micro-ondas a 150°C durante 5 minutos. O produto em bruto foi concentrado até à secura e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilamino)metil)benzamida. MS (Q1) 406(M)⁺.

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



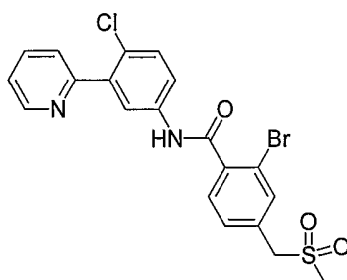
500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir com piridina-2-tiol via Procedimento Q. 260 mg de 4-((piridin-2-iltio)metil)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo. 275 mg de 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-((piridin-2-ilsulfonil)metil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((piridia-2-ilsulfonil)metil)benzamida pura. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

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



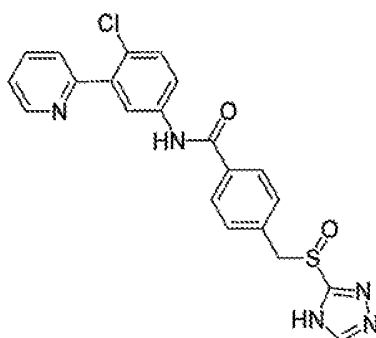
500 mg de 4-(metilamino)benzoato de metilo foi arrefecido até 0°C em DCM com 270 µL de Piridina antes de se adicionar gota a gota 260 µL de Cloreto de Metanossulfonilo. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O solvente foi concentrado e o material em bruto foi dissolvido em Acetato de Etilo e extraído duas vezes com solução de NaOH 0,1N. O material em bruto foi seco sobre Sulfato de Magnésio, filtrado e concentrado para dar 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo. 698 mg de 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metilmetilsulfonamido)benzamida pura. MS (Q1) 416,3 (M)⁺.

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



1,2 g de ácido 2-bromo-4-metilbenzóico foi bromado via Procedimento N. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 160 mg de ácido 2-bromo-4-(bromometil)benzóico via Procedimento E. 213 mg de 2-bromo-4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feita reagir via Procedimento O para dar 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida, a qual foi purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 2-bromo-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 481,2 (M)⁺.

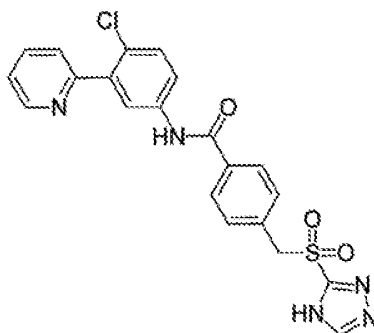
Exemplo 177 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir com 4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol via Procedimento Q. 542 mg de 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)benzoato de metilo foi

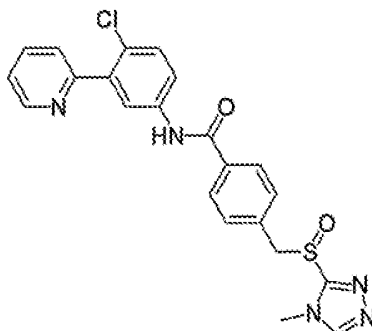
subseqüentemente feito reagir via Procedimento R para dar uma mistura a aproximadamente 1:9 de 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzoato de metilo e 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo. A mistura de 467 mg foi hidrolisada via Procedimento M para dar ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico. 107 mg da mistura de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico foi acoplado a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via Procedimento G. A mistura foi separada sobre HPLC de fase inversa para dar 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 438,1 (M)⁺.

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



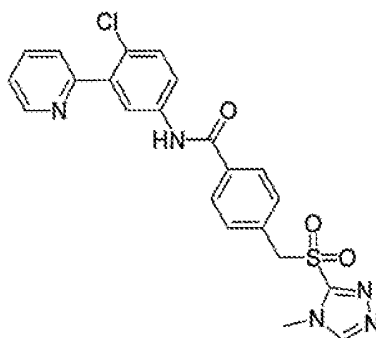
107 mg de uma mistura de ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico foi acoplado a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via Procedimento G. A mistura foi separada sobre HPLC de fase inversa para dar 4-((4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 454,3 (M)⁺.

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



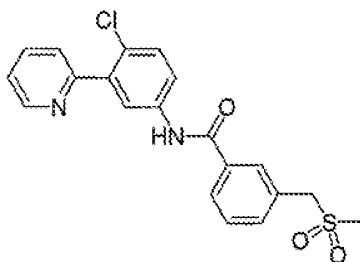
500 mg de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir com 4-metil-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiol via Procedimento Q. 804 mg de 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)benzoato de metilo foi subsequentemente feito reagir via Procedimento R para dar uma mistura a aproximadamente 1:9 de 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzoato de metilo e 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzoato de metilo. A mistura de 740 mg foi hidrolisada via Procedimento M para dar ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-yisulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico. 114 mg da mistura de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico ácido foi acoplado a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via Procedimento G. A mistura foi separada sobre HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzamida. MS (Q1) 452,3 (M)⁺.

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



114 mg da mistura de ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil)metil)benzóico e ácido 4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsulfonil)metil)benzóico foi acoplado a 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina via Procedimento G. A mistura foi separada sobre HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-ilsufonil)metil)benzamida. MS (Q1) 468,1 (M)⁺.

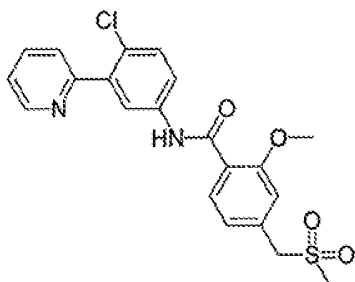
Exemplo 181 *N*-(4-cloro-3-piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonilmetil)benzamida



300 mg de 3-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento O para dar 3-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo. 230 mg de 3-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento M para dar ácido 3-(metilsulfonilmetil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 3-(metilsulfonilmetil)benzóico via Procedimento G. O produto

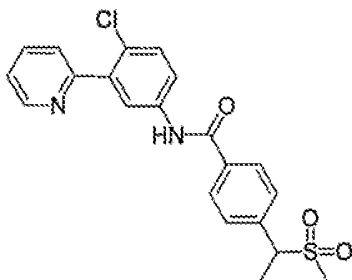
em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 401 (M)⁺.

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



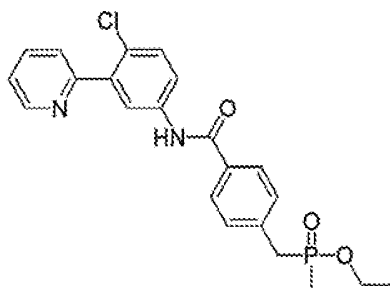
900 mg de ácido 2-metoxi-4-metilbenzóico foi bromado via Procedimento N para proporcionar ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 132 mg de ácido 4-(bromometil)-2-metoxibenzóico via Procedimento E. 211 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxibenzamida foi feita reagir via Procedimento O e purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 431 (M)⁺.

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



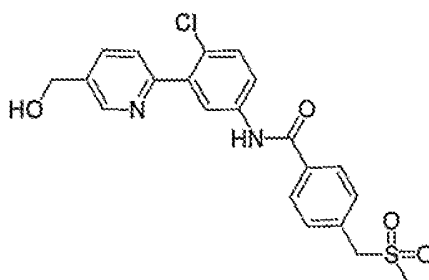
75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 93 mg de ácido 4-(1-bromoetil)benzóico via Procedimento E. 153 mg de 4-(1-bromoetil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feita reagir via Procedimento O e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-(metilsulfonil)etil)benzamida pura. MS (Q1) 415,3 (M)⁺.

Exemplo 184 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil(metil)fosfinato de etilo



90 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feito reagir com 45 µL de metilfosfonito de dietilo no micro-ondas a 120°C durante 5 minutos. A reação foi evaporada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para dar 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzil(metil)fosfinato de etilo puro. MS (Q1) 429 (M)⁺.

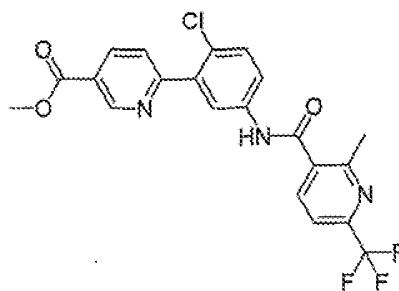
Exemplo 185 *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil-metil)benzamida



75 mL de brometo de (5-metilpiridin-2-il)zinco(II) foram feitos reagir com 4 g de 1-cloro-2-iodo-4-nitrobenzeno via Procedimento B. A 935 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)-5-metilpiridina em 5 mL de ácido sulfúrico foi lentamente adicionado 2,25 g de Óxido de Crômio (III) e a reação foi agitada durante várias horas à temperatura ambiente até estar concluída. Foi adicionada água gelada para diluir a reação e a camada aquosa foi extraída 3 vezes com Acetato de Etilo. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Sulfato de Magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotínico. 704 mg de ácido 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotínico foi esterificado com 3,1 mL de HCl 4N em dioxano em 20 mL de MeOH. A reação foi concentrada e submetida a processamento básico, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinato de metilo. 681 mg de 6-(2-cloro-5-nitrofenil)nicotinato de metilo foi tratado com 2,1 g de Cloreto de Estanho (II) e 1 mL de HCl em 25 mL de EtOH. Após conclusão, o EtOH foi concentrado e a reação foi extraída com Acetato de Etilo e água com TEA para diminuir as emulsões. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo em bruto. 296 mg de 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo foi acoplado a 266 mg de ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzóico via Procedimento G. A 518 mg de 6-(2-cloro-5-(4-

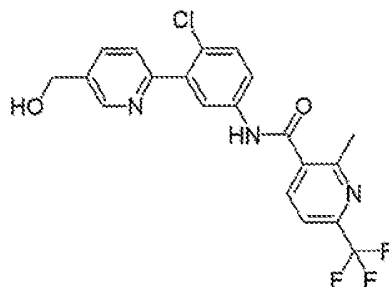
(metilsulfonilmetil)benzamido)fenil)nicotinato de metilo a 0°C em 20 mL de EtOH foi lentamente adicionado 640 mg de Boro-hidreto de Sódio. A reação foi subsequentemente submetida a refluxo durante 1 hora até estar concluída, desativada com água e extraída com Acetato de Etilo. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 431,1 (M)⁺.

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



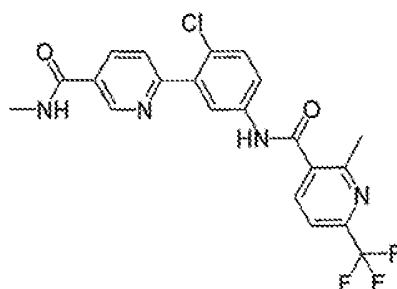
200 mg de 6-(5-amino-2-clorofenil)nicotinato de metilo foi tratado com 255 µL de cloreto de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoílo via Procedimento D e purificado por HPLC de fase inversa para dar 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato puro. MS (Q1) 450 (M)⁺.

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



A 110 mg de 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato de metilo a 0°C em 5 mL de EtOH foi lentamente adicionado 148 mg de Boro-hidreto de Sódio. A reação foi subseqüentemente submetida a refluxo durante 1 hora até estar concluída, desativada com água e extraída com Acetato de Etilo. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

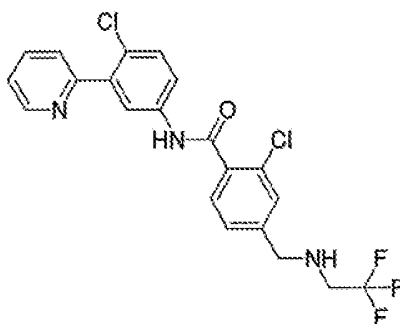
Exemplo 188 *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



120 mg de 6-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotinato foi hidrolisado via Procedimento M. 112 mg de ácido 6-2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)nicotínico

foi acoplado a Cloridrato de Metilamina via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 449 (M)⁺.

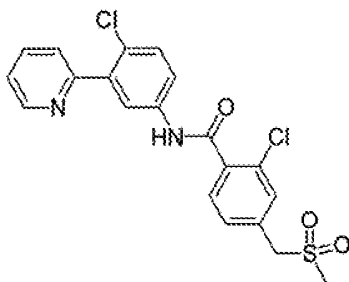
Exemplo 189 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzamida.



A 24,9 g de ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzóico e 2 mL de ácido sulfúrico em 350 mL de DCM foi adicionado isobutileno gasoso a -78°C até o solvente estar saturado e firmemente tapado. Deixar vários dias à temperatura ambiente e reaquecer até -78°C antes de retirar a tampa. Concentrar o solvente, extrair com Acetato de Etilo e bicarbonato, secar com Sulfato de Magnésio, filtrar e concentrar para dar 31,4 g e 2-clorotereftalato de 1-*terc*-butilo 4-metilo. 3,35 g de 2-clorotereftalato de 1-*terc*-butilo 4-metilo foi hidrolisado via Procedimento M. 2,5 g de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-clorobenzóico foi aquecido até 0°C em 25 mL de THF antes de adicionar gota a gota uma solução de 19,5 mL de complexo de $\text{BH}_3\text{-THF}$ 1M em THF. O banho de gelo foi subsequentemente retirado e a reação foi agitada à temperatura ambiente até a reação parar a ~50% de conversão por TLC. A reação é reaquecida até 0°C e são adicionados mais 19,5 mL de $\text{BH}_3\text{-THF}$ gota a gota antes de o banho de gelo ser retirado. Após conclusão,

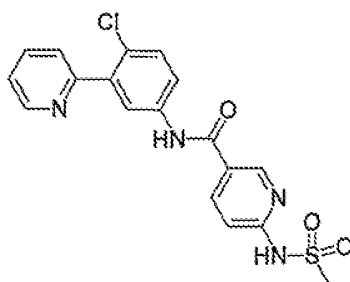
a reação é reaquecida até 0°C e desativada com HCl 3N gota a gota. A camada aquosa foi extraída duas vezes com Acetato de Etilo e a camada orgânica foi então extraída uma vez com solução de bicarbonato e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo. 564 mg de 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo foi arrefecido até 0°C em 5 mL de DCM antes da adição de 665 mg de Trifenilfosfina e 417 mg de NBS. A reação foi concentrada e diretamente purificada via ISCO Combi-Flash para dar 2-cloro-4-(hidroximetil)benzoato de *tert*-butilo puro. 147 mg de 4-(bromometil)-2-clorobenzoato de *tert*-butilo foi feito reagir com 2,2,2-trifluoroetanamina em DMSO via Procedimento P. 141 mg de 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzoato de *tert*-butilo foi tratado com HCl 4N em dioxano a 45°C e concentrado para dar ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzóico. 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 75 mg de ácido 2-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)benzamida pura. MS (Q1) 454,6 (M)⁺.

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



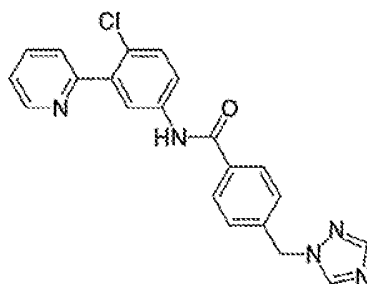
3,01 g de 4-(bromometil)-2-chlorbenzoato de *terc*-butilo foi feito reagir via Procedimento O para dar 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de *terc*-butilo. 1,2 g de 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de *terc*-butilo foi tratado com 10 mL de HCl 4N em dioxano a 45°C e concentrado após conclusão para dar ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzóico em bruto. 775 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 1 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonilmetil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida pura. MS (Q1) 435 (M)⁺.

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



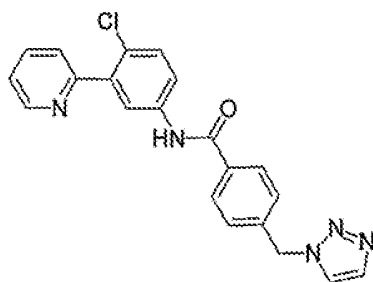
100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida foi feito reagir com metanossulfonamida e 108 µL de 2-*terc*-Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-per-hidro-1,3,2-diazafosforina via Procedimento F. A reação em bruto foi concentrada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonamido)nicotinamida pura. MS (Q1) 403 (M)⁺.

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



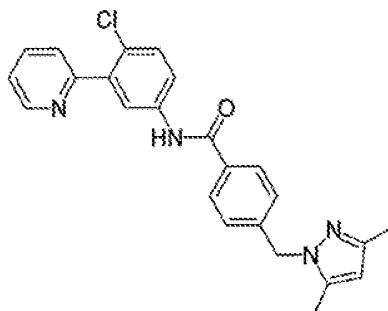
88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi acoplado a 45 mg de 1*H*-1,2,4-triazole via Procedimento P. A reação foi evaporada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para produzir 4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 390 (M)⁺.

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



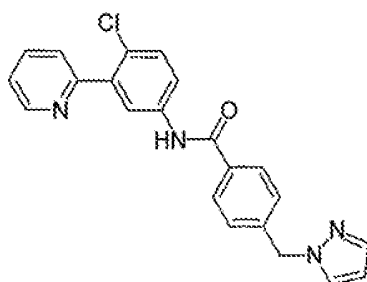
88 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi acoplado a 40 µL de 1*H*-1,2,3-triazole via Procedimento P. A reação foi evaporada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para produzir 4-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 390,1 (M)⁺.

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



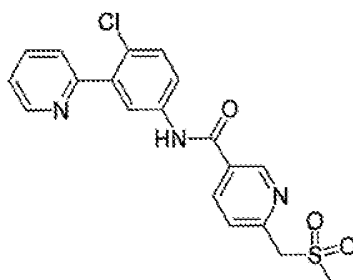
70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi acoplado a 50 mg de 3,5-dimetil-1*H*-pirazole via Procedimento P. A reação foi evaporada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 417,3 (M)⁺.

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



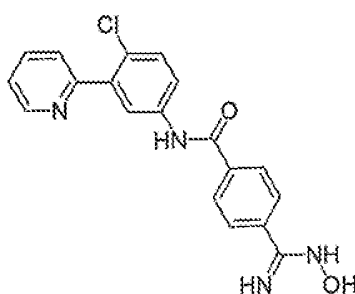
70 mg de 4-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi acoplado a 36 mg de 1*H*-pirazole via Procedimento P. A reação foi evaporada até à secura e purificada por HPLC de fase inversa para produzir 4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 389,3 (M)⁺.

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



1,2 g de ácido 6-metilnicotínico foi bromado via Procedimento N para dar ácido 6-(bromometil)nicotínico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 87 mg de ácido 6-(bromometil)nicotínico via Procedimento E. 145 mg de 6-(bromometil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida foi feita reagir via Procedimento O e purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonilmetil)nicotinamida pura. MS (Q1) 402 (M)⁺.

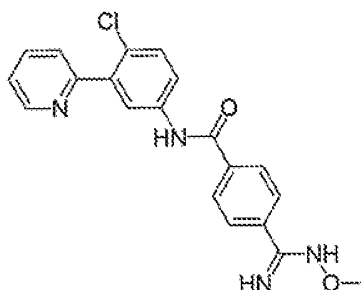
Exemplo 197 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzamida



240 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 207 mg de ácido 4-cianobenzóico via Procedimento G. A 445 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida e 2,5 mL de DIPEA em 10 mL de EtOH foi adicionado 793 mg de Cloridrato de Hidroxilamina e aquecidos a 60°C até a reação estar concluída. O solvente

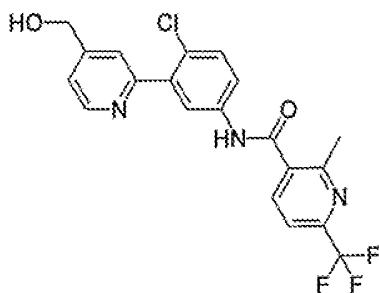
foi subsequentemente evaporado, extraído duas vezes com água em acetato de etilo, seco com Sulfato de Magnésio, filtrado e concentrado. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzamida pura. MS (Q1) 367,4 (M)⁺.

Exemplo 198 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxicarbamimidoil)benzamida



100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)benzamida foi arrefecida até 0°C em 1,5 mL de Dioxano. Foram lentamente adicionados 5 mL de NaOH 2N, seguido de adição gota a gota de 33 µL e sulfato de dimetilo. O banho de gelo foi retirado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi subsequentemente evaporada e extraída duas vezes com água em acetato de etilo, seca com Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-metoxicarbamimidoil)benzamida pura. MS (Q1) 381 (M)⁺.

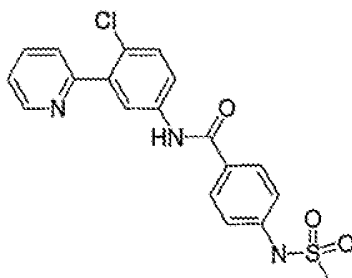
Exemplo 199 *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida.



75 mL de brometo de (4-metilpiridin-2-il)zinco(II) foram feitos reagir com 4 g de 1-cloro-2-iodo-4-nitrobenzeno via Procedimento B. A 300 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)4-metilpiridina em 1,5 mL de ácido sulfúrico foi lentamente adicionado 362 mg de Óxido de Crômio (III) e a reação foi agitada durante várias horas à temperatura ambiente até estar concluída. Foi adicionada água gelada para diluir a reação e a camada aquosa foi extraída 3 vezes com Acetato de Etilo. As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre Sulfato de Magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico. 300 mg de ácido 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotínico foi esterificado com 750 μ L de HCl 4N em dioxano em 10 mL de MeOH a 55°C durante 16 horas. A reação foi concentrada e submetida a processamento básico, seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotinato de metilo. 259 mg de 2-(2-cloro-5-nitrofenil)isonicotinato de metilo foi tratado com 200 mg de Cloreto de Estanho (II) e 500 μ L de HCl em 10 mL de EtOH. Após conclusão, o EtOH foi concentrado e a reação foi extraída com Acetato de Etilo e água com TEA para diminuir as emulsões. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-(5-amino-2-clorofenil)isonicotinato de metilo em bruto. 240 mg de 2-(5-amino-2-clorofenil)isonicotinato de metilo foi tratado com 204 μ L de cloreto de 2-metil-6-

(trifluorometil)nicotinoílo via Procedimento D. A 100 mg de 2-(2-cloro-5-(2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamido)fenil)isonicotinato de metilo a 0°C em 5 mL de EtOH foi lentamente adicionado 135 mg de Boro-hidreto de Sódio. A reação foi subsequentemente submetida a refluxo durante 1 hora até estar concluída, desativada com água e extraída com Acetato de Etilo. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada, concentrada e purificada por HPLC de fase inversa para dar *N*-(4-cloro-3-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida pura. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

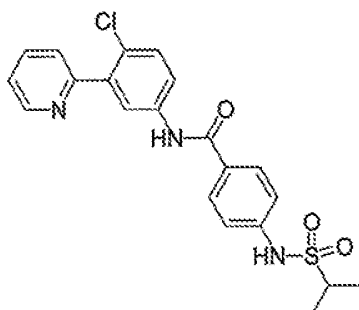
Exemplo 200 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamida)benzamida



300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 270 mg de ácido 4-nitrobenzóico via Procedimento G. A 520 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-nitrobenzamida em 2,5 mL de HCl em 10 mL de EtOH foi adicionado 1,3 g de Cloreto de Estanho (II) e agitados a 55°C. Após conclusão, a reação foi concentrada e extraída com Acetato de Etilo em água com TEA para reduzir as emulsões. A camada orgânica foi seca sobre Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. 100 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feita reagir

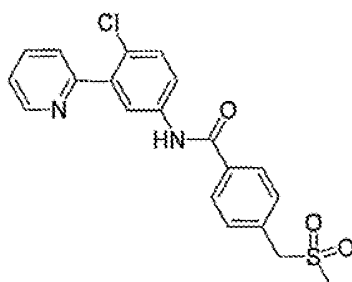
com 30 μL de Cloreto de Metanossulfonilo e 90 μL de DIPEA em 500 μL de DCM. A mistura reacional foi evaporada, submetida a condições de processamento básico e purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilamida)benzamida. MS (Q1) 402 (M)⁺.

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



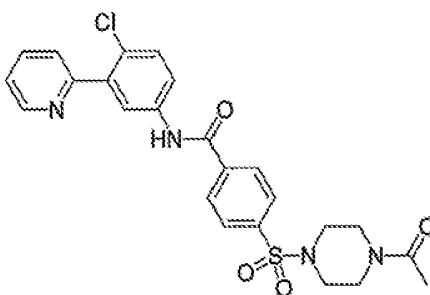
151 mg de 4-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi feito reagir com 105 μL de 2-cloreto de propano-sulfonilo e 205 μL de DIPEA em 500 μL de DCM. A mistura reacional foi evaporada, submetida a condições de processamento básico e purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1-metiletilsulfonamido)benzamida. MS (Q1) 430 (M)⁺.

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



1 g de 4-(bromometil)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento O. 2,77 g de 4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M. 1g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 1,15 g de ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi submetido a processamento básico e recristalizado com uma Proporção 1:1 de Acetato de Isopropilo e Éter para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 401 (M)⁺.

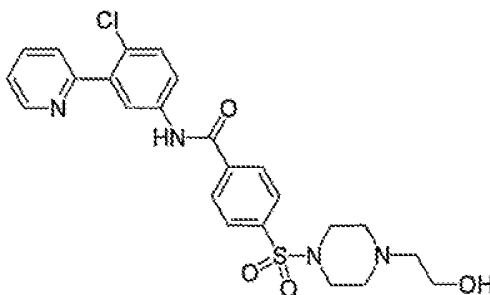
Exemplo 203 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 646 µL de 1-(piperazin-1-il)etanona via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 125 mg de ácido 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzóico via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa

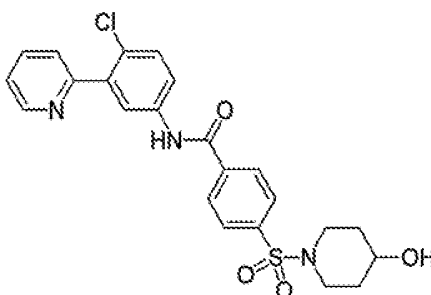
para produzir 4-(4-acetilpiperazin-1-ilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 499,4 (M)⁺.

Exemplo 204 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-ilsulfonil)benzamida



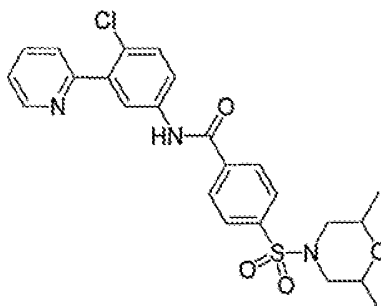
1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 615 μ L de 2-(piperazin-1-il)etanol via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 125 mg de ácido 4-(4-(3-hidroxipropil)piperazin-1-ilsulfonil)benzóico pelo Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-ilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 501,3 (M)⁺.

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



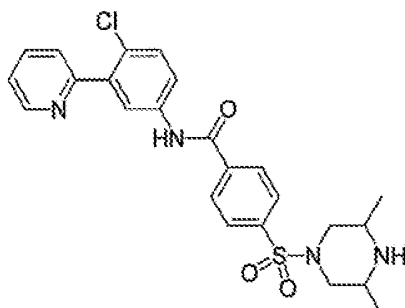
1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 506 μ L de piperidin-4-ol via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 114 mg de ácido 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)benzóico via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir N-4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 472,3 (M)⁺.

Exemplo 206 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinossulfonil)benzamida



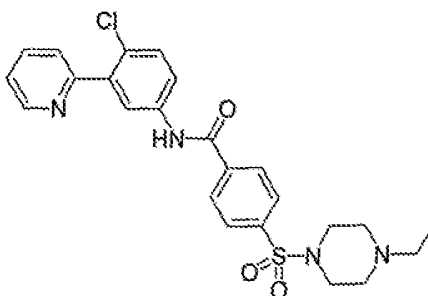
1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 616 μ L de 2,6-dimetilnorpholina via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 120 mg de ácido 4-(2,6-dimetilmorfolinossulfonil)benzóico via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2,6-dimetilmorfolinossulfonil)benzamida. MS (Q1) 486,3 (M)⁺.

Exemplo 207 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzamida



1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 570 mg de 2,6-dimetilpiperazina via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 119 mg de ácido 4-(3,5-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzóico via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3,3-dimetilpiperazin-1-ilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 485,4 (M)⁺.

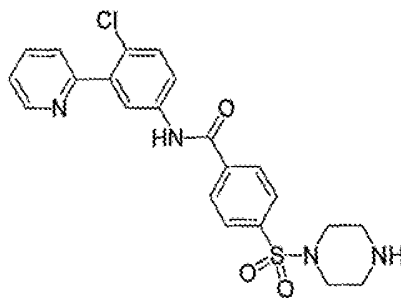
Exemplo 208 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)benzamida



1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 570 mg de 1-etilpiperazina via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)benzóico via Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-

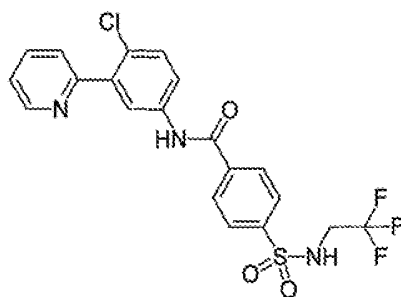
cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonilo). MS (Q1) 485 (M)⁺.

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



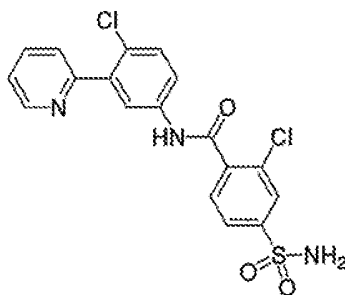
1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 931 mg de piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo via Procedimento H. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 150 mg de ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-ilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi submetido a condições de processamento básico, tratado com TFA para remover o grupo Boc e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3(piridin-2-il)fenil)-4-(piperazin-1-ilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 457,1 (M)⁺.

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



1 g de ácido 4-(clorossulfonil)benzóico foi feito reagir com 500 μ L de 2,2,2-trifluoroetanamina via Procedimento H. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 92 mg de ácido 4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzóico pelo Procedimento G e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil)benzamida. MS (Q1) 470 (M)⁺.

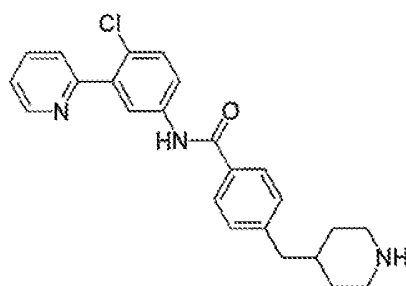
Exemplo 211 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida



Uma solução de 818 mg de Nitrito de Sódio em 13 mL de água foi adicionada gota a gota a uma solução de 2g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo em 5 mL de HCl e 15 mL de AcOH a 0°C. A reação foi retirada do banho de gelo e agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Simultaneamente uma solução de 460 mg de Di-hidrato de Cloreto de Cobre II em 1 mL de água foi adicionada a uma solução saturada de dióxido de enxofre gasoso em 10 mL de AcOH a 0°C. A solução arrefecida contendo Cloreto de Cobre II e dióxido de enxofre gasoso foi lentamente adicionada à solução inicial reaquecida contendo Nitrito de Sódio. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada até não se libertar mais gás. A reação foi filtrada através de celite e vertida para um copo de água gelada sob agitação até surgir um sólido amarelo-laranja. A solução de água gelada foi filtrada através de um funil de Buchner para recolher o

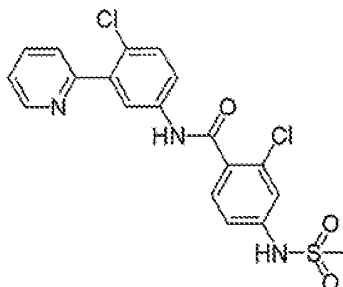
2-cloro-4-(clorossulfonil)benzoato de metilo precipitado e foi seco durante 24 horas sob vácuo. 1g de 2-cloro-4-(clorossulfonil)benzoato de metilo foi adicionado a uma solução de 2 mL de solução de Amônia 2M em MeOH e 970 µL de DIPEA em 5 mL de MeOH. Uma vez concluída, a reação foi concentrada, extraída duas vezes com bicarbonato saturado, seca com Sulfato de Magnésio, filtrada e concentrada para dar 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato de metilo. 777 mg de 2-cloro-4-sulfamoilbenzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para produzir ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzóico em bruto. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 91 mg de ácido 2-cloro-4-sulfamoilbenzóico em bruto via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-sulfamoilbenzamida. MS (Q1) 422 (M)⁺.

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



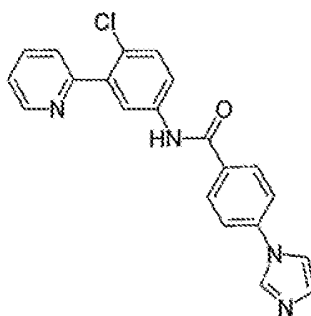
75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 125 mg de ácido 4-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi tratado com HCl 4N em dioxano, evaporado e purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piperidin-4-ilmetil)benzamida. MS(Q1) 406,1 (M)⁺.

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



4,2 g de 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M. 1g de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 1,35 g de ácido 2-cloro-4-(metilsulfonamido)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonamido)benzamida. MS(Q1) 436,1 (M)⁺.

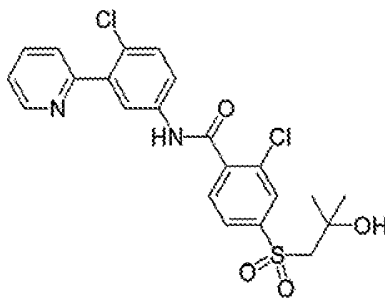
Exemplo 214 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida



75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a 78 mg de ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzóico via Procedimento G. O produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-

il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida. MS (Q1) 375,3 (M)⁺.

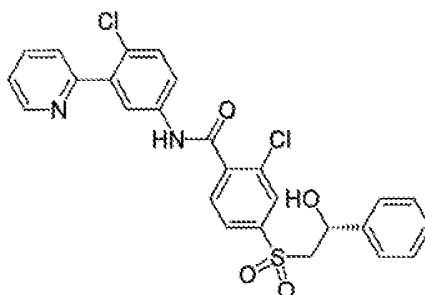
Exemplo 215 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)-benzamida



8 g de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo foi dissolvido em 16 mL de MeOH, 8 mL de H₂O e 8 mL de ácido clorídrico concentrado e foi então arrefecido até 0 °C. Foi adicionada uma solução de 3,9 g de nitrito de sódio em 15 mL de H₂O gota a gota ao longo de 30 min. A reação foi agitada a 0 °C durante mais 1h. A mistura de diazotação fria foi adicionada a uma solução de 13,8 g de etilxantato de potássio em 10 mL de H₂O a 50~60 °C. A reação foi aquecida a 65 °C durante 2h e seguida por TLC até estar concluída. A mistura foi arrefecida até 25 °C e extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (MgSO₄) e concentrados. Purificado por cromatografia sobre sílica gel (0-10% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-cloro-4-(etoxicarbonotioiltio)benzoato de metilo. Uma solução de 2,6 g de hidróxido de sódio em 20 mL de H₂O foi adicionada a 5,9 g de 2-cloro-4-(etoxicarbonotioiltio)benzoato de metilo em 40 mL de EtOH. A mistura reacional foi aquecida a 70°C durante 1h. Após conclusão, a mistura foi arrefecida até 25 °C e em seguida acidificada até pH 3 pela adição de HCl 10 N. O sólido foi

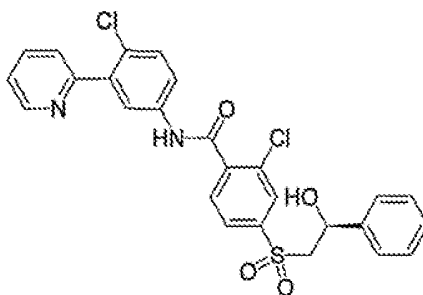
filtrado e lavado com H₂O para dar ácido 2-cloro-4-mercaptobenzóico. 3,8 g de ácido 2-cloro-4-mercaptobenzóico em 40 mL de ácido sulfúrico a 5%-metanol foi submetido a refluxo sob atmosfera de azoto durante 3h. Após concentração da mistura reacional, foram adicionados 10 mL de H₂O e a mistura resultante foi tornada alcalina com hidrogenocarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada para produzir 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo. 80 mg de óxido de isobutileno foi feito reagir com 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoato de metilo. 190 mg de 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzóico. 160 mg de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropiltio)benzóico foi feito reagir via procedimento R para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-metilpropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 479,1 (M)⁺.

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



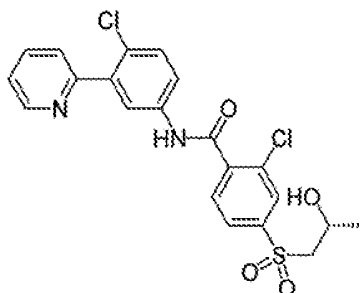
150 mg de óxido de (*R*)-estireno foi feito reagir com 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzoato de metilo. 190 mg de (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzóico. 170 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 527,2 (M)⁺.

Exemplo 217 (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletil-sulfonil)benzamida



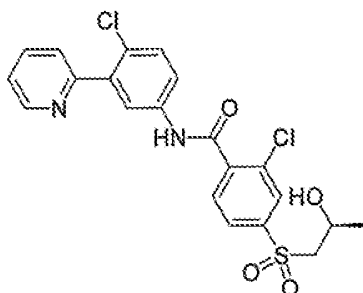
119 mg de óxido de (*S*)-estireno foi feito reagir com 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzoato de metilo. 230 mg de (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzóico. 180 mg de ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 527,0 (M)⁺.

Exemplo 218 (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-2-feniletilsulfonil)benzamida



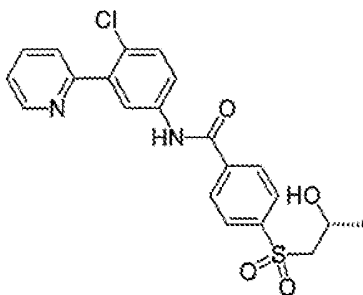
140 mg de (*R*)-óxido de propileno foi feito reagir com 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-tio)benzoato de metilo. 435 mg de (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-tio)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-tio)benzóico. 403 mg de ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-tio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)benzóico. 298 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*R*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,1 (M)⁺.

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



86 mg de (*S*)-óxido de propileno foi feito reagir com 2-cloro-4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzoato de metilo. 275 mg de (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzóico. 220 mg de ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzóico. 70 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*S*)-2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,0 (M)⁺

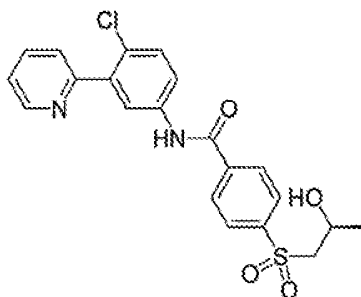
Exemplo 220 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzamida



100 mg de (*R*)-óxido de propileno foi feito reagir com 4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*R*)-4-(2-hidroxi-propiltio)benzoato de metilo. 169 mg de (*R*)-4-(2-hidroxi-propiltio)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar (*R*)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzoato de metilo. 179 mg de (*R*)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*R*)-4-(2-

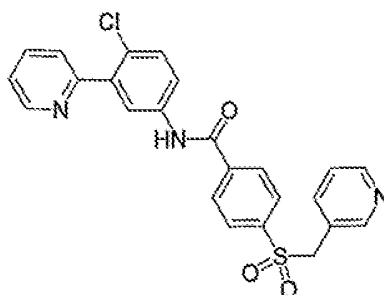
hidroxipropilsulfonil)benzóico. 45 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*R*)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 431,2 (M)⁺.

Exemplo 221 (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzamida



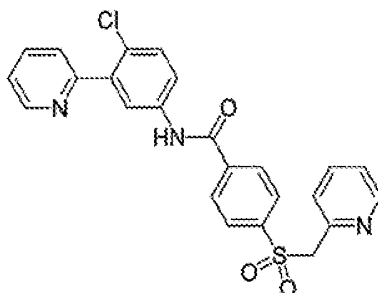
150 mg de (*S*)-óxido de propileno foi feito reagir com 4-mercaptopbenzoato de metilo via Procedimento S para proporcionar (*S*)-4-(2-hidroxipropiltio)benzoato de metilo. 650 mg de (*S*)-4-(2-hidroxipropiltio)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar (*S*)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzoato de metilo. 350 mg de (*S*)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido (*S*)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzóico. 45 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido (*S*)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 431,3 (M)⁺.

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



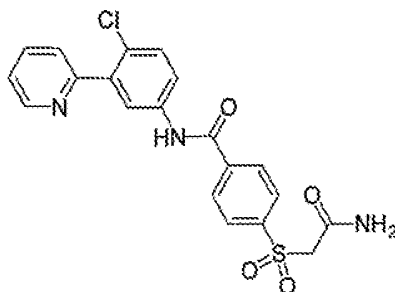
1g de bromidrato de 3-(bromometil)piridina foi feito reagir com 4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento Q para proporcionar 4-(piridin-3-ilmetiltio)benzoato de metilo. 980 mg de 4-(piridin-3-ilmetiltio)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo. 760 mg de 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

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



1g de bromidrato de 2-(bromometil)piridina foi feito reagir com 4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento Q para proporcionar 4-(piridin-2-ilmetiltio)benzoato de metilo. 500 mg de 4-(piridin-2-ilmetiltio)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo. 470 mg de 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzóico. 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 464,1 (M)⁺.

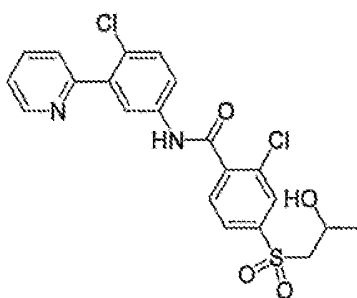
Exemplo 224 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



2,5 g de 2-bromoacetamida foi feito reagir com 4-mercaptobenzoato de metilo via Procedimento Q para proporcionar 4-(2-amino-2-oxoetiltio)benzoato de metilo, 2,6 g de 4-(2-amino-2-oxoetiltio)benzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoato de metilo. 1 g de 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzóico. 150 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-

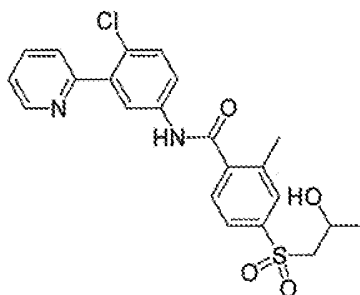
il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(2-amino-2-oxoetilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 430,2 (M)⁺.

Exemplo 225 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzamida



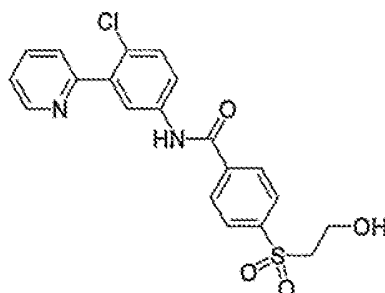
2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo foi feito reagir com 1-mercaptopropanol via Procedimento Q para proporcionar 2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzonitrilo. 2,5 g de 2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzóico. 2,1 g de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzóico. 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,2 (M)⁺.

Exemplo 226 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propilsulfonil)-2-metilbenzamida



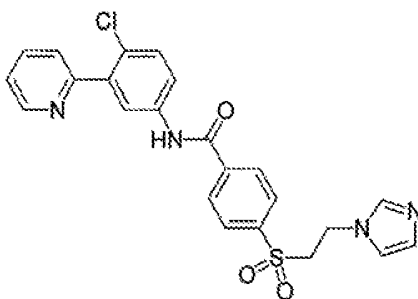
2 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo foi feito reagir com 1-mercaptopropanol via Procedimento Q para proporcionar 4-(2-hidroxi-propil-tio)-2-metilbenzonitrilo. 950 mg de 4-(2-hidroxi-propil-tio)-2-metilbenzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-hidroxi-propil-tio)-2-metilbenzóico. 1,0 g de ácido 4-(2-hidroxi-propil-tio)-2-metilbenzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)-2-metilbenzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)-2-metilbenzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-propil-sulfonil)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 445,3 (M)⁺.

Exemplo 227 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-etil-sulfonil)benzamida



5 g de 4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 2-mercaptoetanol para proporcionar 4-(2-hidroxi-etiltio)benzonitrilo. 900 mg de 4-(2-hidroxi-etiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-hidroxi-etiltio)benzóico. 1,0 g de ácido 4-(2-hidroxi-etiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 4-(2-hidroxi-etilsulfonil)benzóico. 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-hidroxi-etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxi-etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 417,0 (M)⁺.

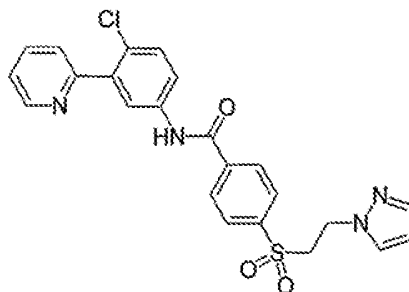
Exemplo 228 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etil-sulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



4 g de 4-(2-hidroxi-etiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento R para produzir 4-(2-hidroxi-etilsulfonil)benzonitrilo. Adicionou-se 3,0 g de trifenilfosfina a uma solução de 2 g de 4-(2-hidroxi-etilsulfonil)benzonitrilo e 4,7 g de tetrabrometo de carbono em diclorometano a 0 °C. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1h. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-70% acetato de

etilo/hexano) para proporcionar 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo. 250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo foi utilizado no Procedimento P com imidazole para dar 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 467,1 (M)⁺.

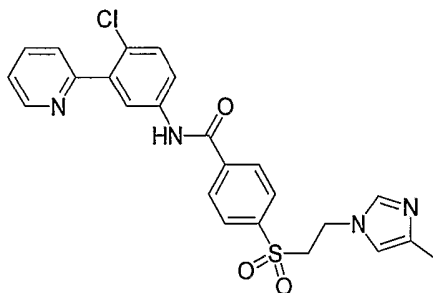
Exemplo 229 4-(2-(1*H*-pirazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida



250 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo foi utilizado no Procedimento P com pirazole para produzir 4-(2-(1*H*-pirazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(2-(1*H*-pirazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-(1*H*-pirazole-1-il)etilsulfonil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-(1*H*-pirazole-1-il)etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(2-(1*H*-

pirazol-1-il)etilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 467,0 (N)⁺.

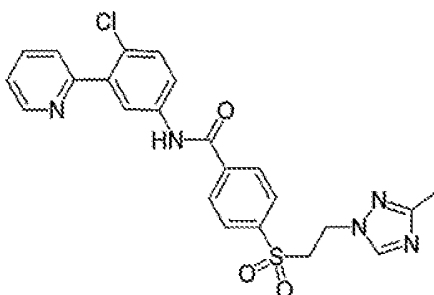
Exemplo 230 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzamida



270 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo foi utilizado no Procedimento P com 4-metilimidazole para produzir 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo.

320 mg de 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazole-1-il)etilsulfonil)benzóico. 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-(4-metil-1*H*-imidazole-1-il)etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 481,0 (M)⁺.

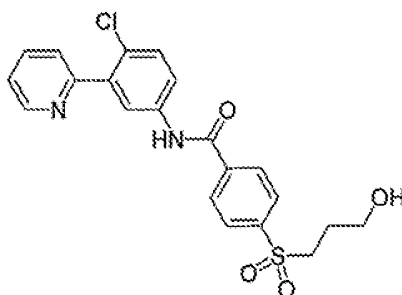
Exemplo 231 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil)benzamida.



A uma suspensão, mantida sob agitação, de 10 g de tiossemicarbazida em 100 mL de piridina foram lentamente adicionados 7,8 mL de cloreto de acetilo a 0 °C. A temperatura foi mantida ao longo da adição (0°C - 4 °C). A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 16 h. A evaporação deu 1-acetil-tiossemicarbazida. A 1-acetil-tiossemicarbazida em bruto foi dissolvida em 70 mL de MeOH e 12 g de metóxido de sódio, e foi submetida a refluxo durante 10 h. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em H₂O, em seguida acidificado até pH 2 pela adição de HCl 1N. O sólido resultante foi filtrado e lavado com H₂O para dar 3-metil-1,2,4-triazole-5-tiol. 1 g de 3-metil-1,2,4-triazole-5-tiol foi adicionado a uma solução de 61 mg de nitrito de sódio em 3 mL de ácido nítrico e 6 mL de H₂O a 0°C. A mistura reacional foi agitada durante 1h a 0 °C e basificada com carbonato de sódio saturado e concentrada. O resíduo foi dissolvido com MeOH e filtrado. O filtrado foi evaporado para dar 3-metil-1,2,4-triazole. 230 mg de 4-(2-bromoetilsulfonil)benzonitrilo foi utilizado no Procedimento P com 3-metil-1,2,4-triazole para produzir 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo. 310 mg de 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazole-1-il)etilsulfonil)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(2-(3-metil-1H-1,2,4-triazole-1-il)etilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-

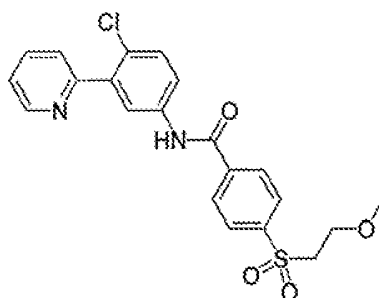
cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazole-1-il)etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 482,1 (M)⁺.

Exemplo 232 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzamida



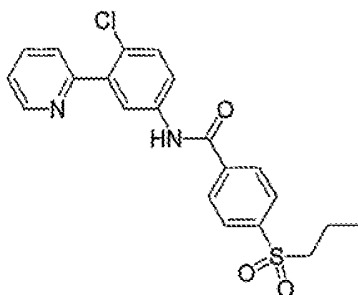
5 g de 4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 3-mercapto-1-propanol para proporcionar 4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo. 1,8 g de 4-(3-hidroxi-propiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(3-hidroxi-propiltio)benzóico. 1,2 g de ácido 4-(3-hidroxi-propiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzóico. 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxi-propilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 431,3 (M)⁺.

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



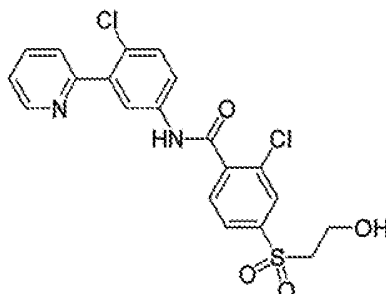
Uma mistura de 500 mg de 4-mercaptobenzoato de metilo, 1,6 g de carbonato de potássio, 1,2 g de éter 2-bromoetilmetílico e 329 mg de iodeto de tetrabutílamônio em 10 mL de acetona foi submetida a refluxo durante 16 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com H₂O e concentrada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (0-50% acetato de etilo/ hexano) para produzir 4-(2-metoxietiltio)benzoato. 240 mg de 4-(2-metoxietiltio)benzoato foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-(2-metoxietilsulfonil)benzoato. 120 mg de 4-(2-metoxietilsulfonil)benzoato foi hidrolisado via Procedimento M para produzir ácido 4-(2-metoxietilsulfonil)benzóico. 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-metoxietilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-metoxietilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 431,0 (M)⁺.

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



1 g de 4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 1-propanotiol para proporcionar 4-(propiltio)benzonitrilo. 860 mg de 4-(propiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(propiltio)benzóico. 700 mg de ácido 4-(propiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 4-(propilsulfonyl)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(propilsulfonyl)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(propilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 415,0 (M)⁺.

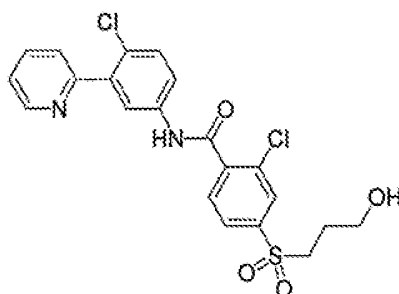
Exemplo 235 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonyl)benzamida



4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 2-mercaptoetanol para proporcionar 2-

cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo. 1 g de 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzóico. 1 g de ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para produzir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzóico. 50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-hidroxietilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 451,0(M)⁺.

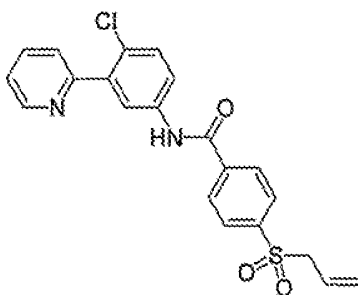
Exemplo 236 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzamida



4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 3-mercaptopropanol para proporcionar 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo. 1 g de 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzóico. 1,2 g de ácido 2-cloro-4-(3-hidroxipropiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para produzir ácido 2-cloro-4-(2-hidroxipropilsulfonil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(2-

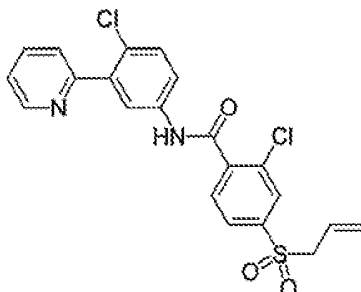
hidroxipropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 465,0 (M)⁺.

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



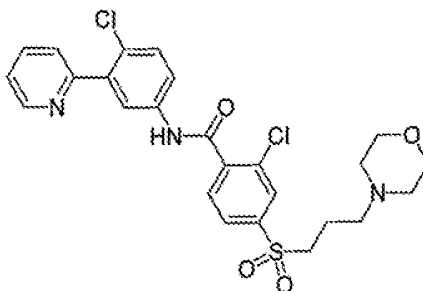
7,3 g de 4-(3-hidroxipropiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento R para produzir 4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzonitrilo. 1,9 g de NBS foi adicionado a uma solução de 2 g de 4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzonitrilo e 2,8 g de trifenilfosfina em 10 mL de diclorometano a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 ~5 °C durante 1h. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (10-70% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo. 300 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(alilsulfonil)benzóico. 40 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(alilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(alilsulfonil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 413,2 (M)⁺.

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



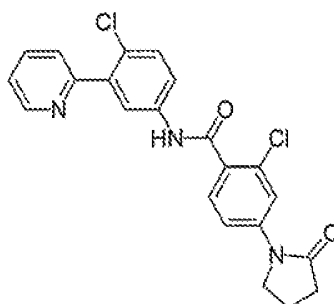
115 mg de NBS foi adicionado a uma solução de 200 mg de 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-hidroxipropilsulfonil)benzamida e 169 mg de trifetilfosfina em 3 mL de diclorometano a 0 °C. A mistura reacional foi agitada a 0 ~5 °C durante 1h. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por placa de TLC prep (60% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. 60 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida e 111 mg de carbonato de césio em 0,5 mL de DMF foram aquecidos a 100 °C num reator de micro-ondas selado durante 20 min. A mistura reacional foi evaporada e o produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 4-(alilsulfonil)-2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 448,0 (M)⁺.

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



120 mg de 4-(3-bromopropilsulfonil)-2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida foi utilizado no Procedimento P com morfolina para produzir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(3-morfolinopropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 534,0 (M)⁺.

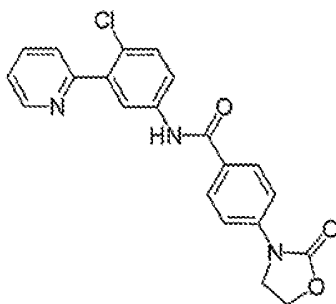
Exemplo 240 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



Uma mistura de 500 mg de 2-cloro-4-florobenzonitrilo, 821 mg de 2-pirrolidinona e 3 g de carbonato de césio em 5 mL de DMF foi aquecida a 100 °C num reator de micro-ondas selado durante 15 min. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (20-80% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo. 890 mg de 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo foi feito reagir via

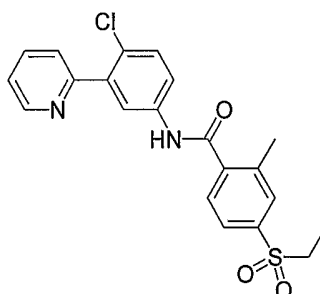
Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico. 80 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida. MS (Q1) 426,2 (M)⁺.

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



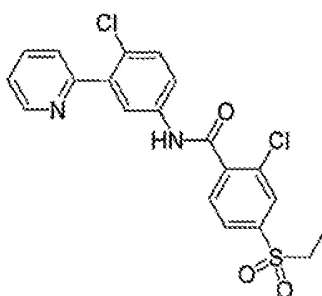
Uma mistura de 1 g de 4-iodobenzoato de metilo, 399 mg de 2-oxozolidona, 1,1 g de carbonato de potássio, 34 mg de *N,N'*-dimetiletilenodiamina e 73 mg de iodeto de cobre em 10 mL de tolueno foi aquecida a 150 °C num reator de micro-ondas selado durante 2h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (20-70% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo. 530 mg de 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzóico. 70 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzamida. MS (Q1) 394,2 (M)⁺.

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



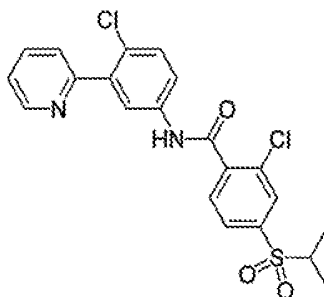
4 g de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com etanotiol para proporcionar 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo. 2 g de 4-(etiltio)-2-metilbenzonitrilo foi feito reagir via Procedimento R para dar 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo. 2,5 g de 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(etilsulfonil)-2-metilbenzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)-2-metilbenzamida. MS (Q1) 415,0 (M)⁺.

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



4 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com etanotiol para proporcionar 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo. 2 g de 2-cloro-4-(etiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(etiltio)benzóico. 1,5 g de ácido 2-cloro-4-(etiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para produzir ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(etilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(etilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 435,1 (M)⁺.

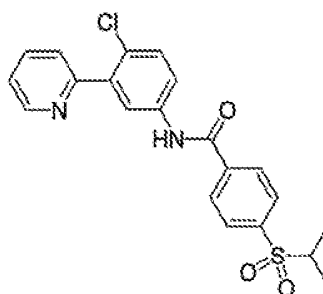
Exemplo 244 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida.



2 g de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 2-propanotiol para proporcionar 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo. 1,6 g de 2-cloro-4-(isopropiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-cloro-4-(isopropiltio)benzóico. 1 g de ácido 2-cloro-4-(isopropiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(isopropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O

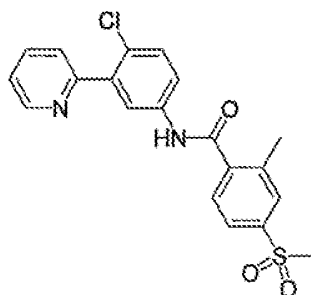
produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 449,1 (M)⁺.

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



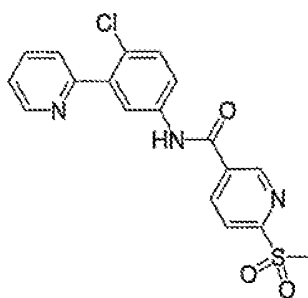
2 g de 4-fluorobenzonitrilo foi utilizado no Procedimento Q com 2-propanotiol para proporcionar 4-(isopropiltio)benzonitrilo. 900 mg de 4-(isopropiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 4-(isopropiltio)benzóico. 730 mg de ácido 4-(isopropiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para dar ácido 4-(isopropilsulfonil)benzóico. 75 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(isopropilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(isopropilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 415,0 (M)

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



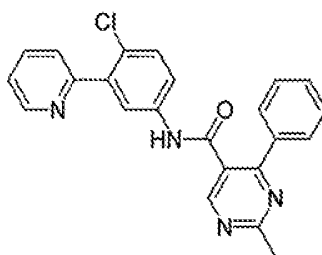
Uma solução de 500 mg de 4-bromo-2-metilbenzonitrilo e 268 mg de tiometóxido de sódio em 3 mL de DMF foi agitada durante 1h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo. 400 mg de 2-metil-4-(metiltio)benzonitrilo foi feito reagir via Procedimento T para dar ácido 2-metil-4-(metiltio)benzóico. 430 mg de ácido 2-metil-4-(metiltio)benzóico foi feito reagir via Procedimento R para produzir ácido 2-metil-4-(metilsulfonil)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-metil-4-(metilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 401,0 (M)⁺.

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



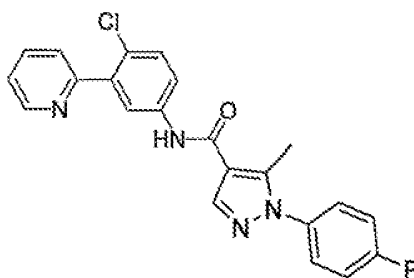
1 g de 6-cloronicotinato de metilo foi feito reagir via Procedimento O para produzir 6-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo. 1 g de 6-(metilsulfonyl)nicotinato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 6-(metilsulfonyl)nicotínico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(metilsulfonyl)nicotínico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(metilsulfonyl)nicotinamida. MS(Q1) 388,1 (M)⁺.

Exemplo 248 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidina-5-carboxamida



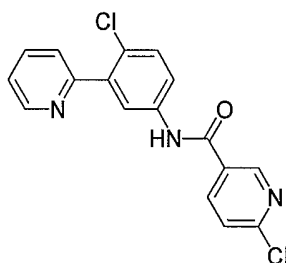
50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-metil-2-fenil-5-pirimidina-carboxílico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-4-fenilpirimidina-5-carboxamida. MS (Q1) 401,1 (M)⁺.

Exemplo 249 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazole-4-carboxamida



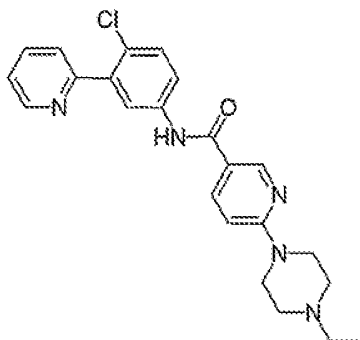
50 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazole-4-carboxílico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazole-4-carboxamida. MS (Q1) 407,0 (M)⁺.

Exemplo 250 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida



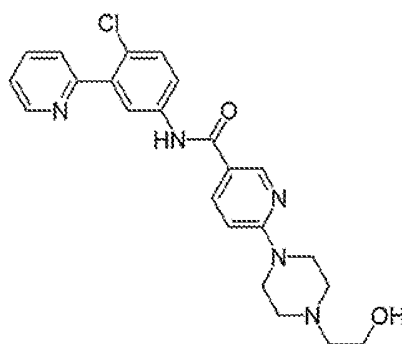
Uma mistura de 450 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina, 427 mg de cloreto de 6-cloronicotínilo e 1,9 g de PS-DIEA em 10 mL de diclorometano foi agitada num agitador durante 3h. A mistura reacional foi filtrada e lavada com diclorometano. O filtrado foi concentrado para produzir 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. MS (Q1) 344,2 (M)⁺.

Exemplo 251 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 93 μ L de 1-etilpiperazina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,0 (M)⁺.

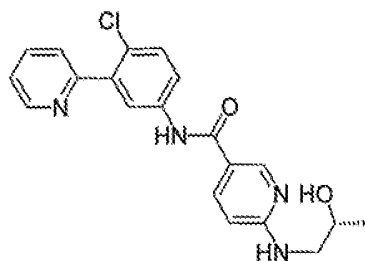
Exemplo 252 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 90 μ L de 1-(2-hidroxi-etil)piperazina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-

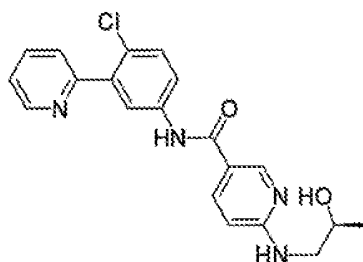
il)fenil)-6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)nicotinamida.
MS (Q1) 438,0 (M)⁺.

Exemplo 253 (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-
propilamino)nicotinamida.



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 57 µL de R-1-Amino-2-propanol em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir (R)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-
propilamino)nicotinamida. MS (Q1) 383,4 (M)⁺.

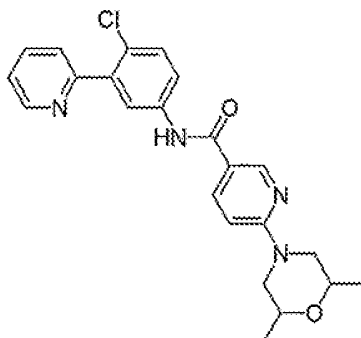
Exemplo 254 (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-
propilamino)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 57 µL de S-1-Amino-2-propanol em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir (S)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-

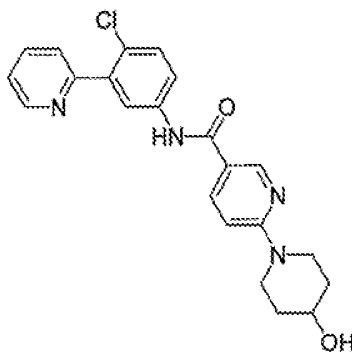
il)fenil)-6-(2-hidroxiopropilamino)nicotinamida. MS (Q1)
383,4 (M)⁺.

Exemplo 255 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 90 μ L de 2,6-dimetilmorfolina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)nicotinamida. MS (Q1)
423,4 (M)⁺.

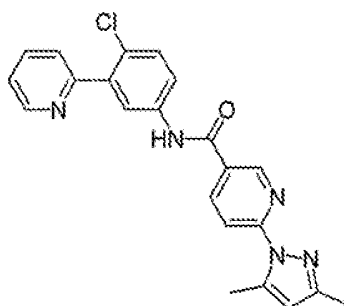
Exemplo 256 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxiopiperidin-1-il)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 74 mg de 4-

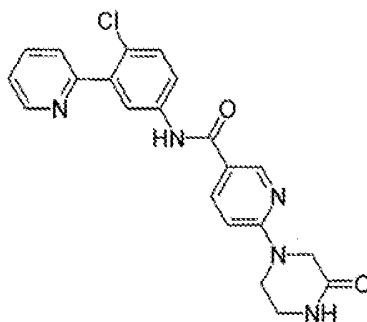
hidroxipiperidina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 409,3 (M)⁺.

Exemplo 257 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



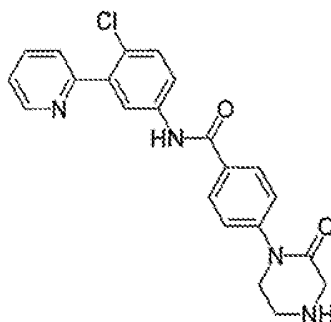
Adicionou-se 21 mg de hidreto de sódio a uma solução de 84 mg de 3,5-dimetilpirazole em 2 mL de DMF. A mistura reacional foi agitada durante 10 min e em seguida adicionado 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida. A reação foi aquecida a 140 °C durante 16h. A mistura foi desativada com MeOH e evaporada. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 404,3 (M)⁺.

Exemplo 258 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)nicotinamida e 29 mg de piperazin-2-ona em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(3-oxopiperidin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408,3 (M)⁺.

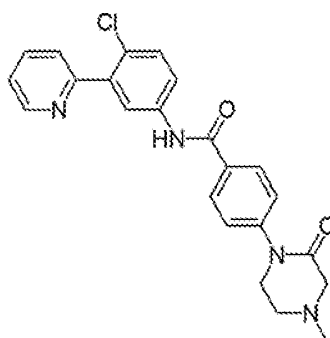
Exemplo 259 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida



Uma mistura de 1 g de 4-iodobenzoato de metilo, 920 mg de 4-Boc-piperazinona, 1,1 g de carbonato de potássio, 32 mg de *N,N'*-dimetiletilenodiamina e 70 mg de iodeto de cobre em 10 mL de tolueno foi aquecida a 150 °C num reator de micro-ondas selado durante 3h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel

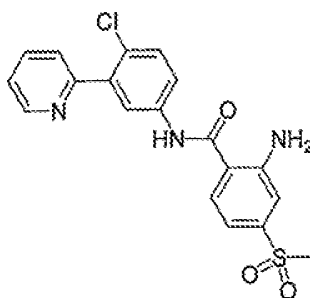
(20-80% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. 500 mg de 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)benzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-oxopiperazin-1-il)benzóico via Procedimento G. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com hidróxido de sódio 0,1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo. 300 mg de 4-(4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)fenil)-3-oxopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo em bruto foi tratado com TFA (2 mL) contendo quantidades vestigiais de H₂O durante 1h. A mistura reacional foi evaporada e o produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida. MS (Q1) 407,3 (M)⁺.

Exemplo 260 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)benzamida



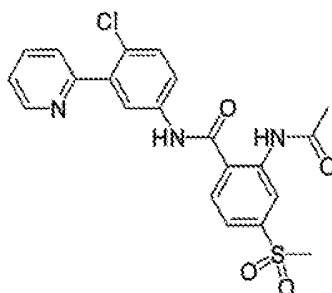
120 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(2-oxopiperazin-1-il)benzamida foi dissolvido em 2 mL de DMF e em seguida tratado com 53 mg de paraformaldeído, 187 mg de triacetoxiboro-hidreto de sódio e 0,2 mL de AcOH. Depois de agitar 16 h, a mistura reacional foi evaporada e o produto em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)benzamida. MS (Q1) 421,3 (M)⁺.

Exemplo 261 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida



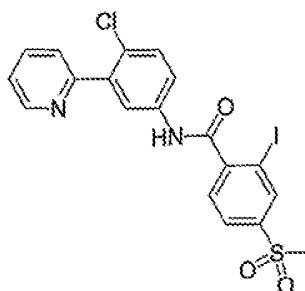
2,2 g de 4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzoato de metilo foi feito reagir via Procedimento C para proporcionar 2-amino-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo. 500 mg de 2-amino-4-(metilsulfonil)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 2-amino-4-(metilsulfonil)benzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-amino-4-(metilsulfonil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 402,0 (M)⁺.

Exemplo 262 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida



Adicionou-se 20 μ L de cloreto de acetilo a uma solução de 90 mg de 2-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida em 2 mL de piridina a 0 °C. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 2h. A reação foi desativada com MeOH e evaporada. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonil)benzamida. MS (Q1) 444,0 (M)⁺.

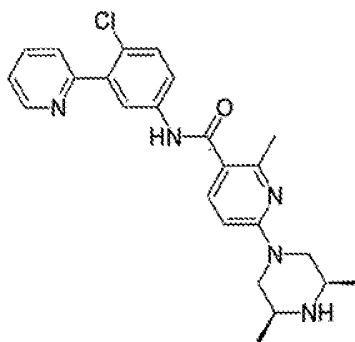
Exemplo 263 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-iodo-4-(metilsulfonil)benzamida



Adicionou-se 600 mg de 2-amino-4-(metilsulfonil)benzoato metilo a uma solução de 4 mL de H₂O e 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A solução foi arrefecida até 0 °C e foi lentamente adicionada uma solução de 206 mg de nitrito de sódio em 1 mL de H₂O. A mistura reacional foi agitada durante 2 h e em seguida foi adicionada gota a gota uma

solução de 782 mg de iodeto de potássio em 2 mL de H₂O a 0 °C. A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 5 h. A mistura foi extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com Na₂S₂O₃ saturado, secos (MgSO₄) e evaporados. Purificados por cromatografia sobre sílica gel (5-50% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2-iodo-4-(metilsulfonyl)benzoato de metilo. 160 mg de 2-iodo-4-(metilsulfonyl)benzoato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 2-iodo-4-(metilsulfonyl)benzóico. 60 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-iodo-4-(metilsulfonyl)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-iodo-4-(metilsulfonyl)benzamida. MS (Q1) 513,0 (M)⁺.

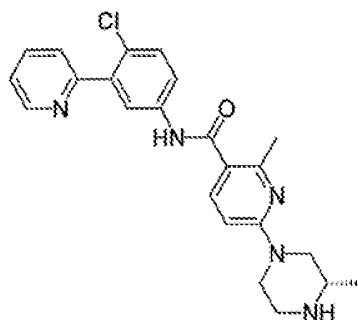
Exemplo 264 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metilnicotinamida



Quantidades estequiométricas (0,04 mol) de propiolato de metilo e 3-aminocrotonato de etilo foram aquecidas a 140 °C durante 1h. 1 g do (2*E*,4*Z*)-metil-4-(1-aminoetilideno)-5-oxooct-2-enoato em bruto em 4 mL de DMF foi aquecido a 230 °C num reator de micro-ondas selado durante 40 min. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada

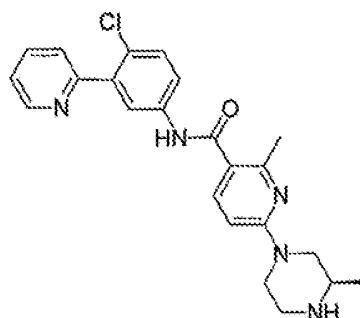
com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar 6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo em bruto. Uma mistura de 800 mg de 6-hidroxi-2-metilnicotinato de etilo em bruto em 4 mL de oxiclreto de fósforo foi aquecida a 150 °C num reator de micro-ondas selado durante 15 min. A mistura reacional foi vertida para gelo/água, extraída com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e evaporadas. Purificadas por cromatografia sobre sílica gel (0-20% acetato de etilo/hexano) para produzir 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo. 400 mg de 6-cloro-2-metilnicotinato de etilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 6-cloro-2-metilnicotínico. 300 mg de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-cloro-2-metilnicotínico via Procedimento G. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com hidróxido de sódio 0,1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 128 mg de 2,6-dimetilpiperazina em 1 mL de BuOH. Purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 436,3 (M)⁺.

Exemplo 265 (S)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



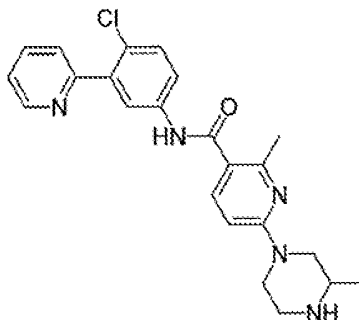
Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 112 mg de *S*-(-)-2-metilpiperizina em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Exemplo 266 (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida.



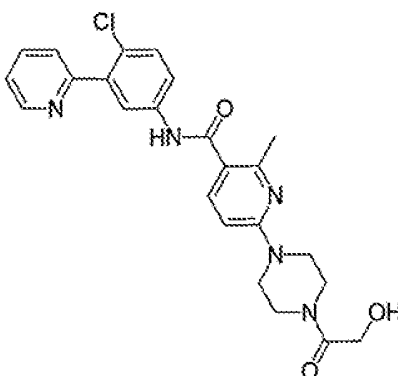
Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 112 mg de *R*-(+)-2-metilpiperizina em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Exemplo 267 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida



Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 112 mg de 2-metilpiperizina em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metilpiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

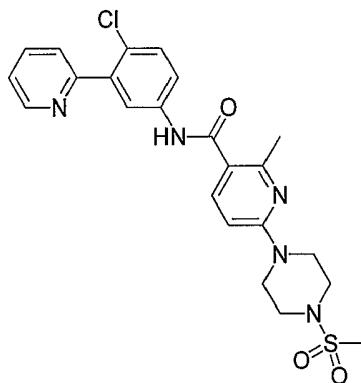
Exemplo 268 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il)-2-metilnicotinamida



100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida foi acoplado a ácido glicólico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-

il)fenil)-6-(4-(2-hidroxiacetil)piperain-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 466,3 (M)⁺.

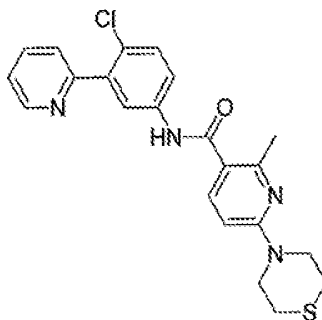
Exemplo 269 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)nicotinamida



Adicionou-se lentamente 1,3 mL de cloreto de metanossulfonilo a uma solução de 2 g de 1-Boc-piperazina e 1,3 mL de piridina em 6 mL de diclorometano a 0 °C. A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 2h, enquanto era seguida por TLC. Após conclusão, a mistura foi diluída com diclorometano, lavada com H₂O, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por cromatografia sobre sílica gel (20-100% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. 930 mg de 4-(metilsulfonil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi tratado com HCl 4N em dioxano durante 2h. A mistura reacional foi evaporada para dar o sal de HCl de 1-(metilsulfonil)piperazina. Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida, 69 mg de 1-(metilsulfonil)piperazina e DDEPA (1 eq) em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(4-

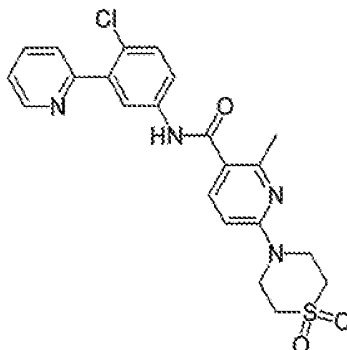
(metilsulfonil)piperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 486,3 (M)⁺.

Exemplo 270 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida



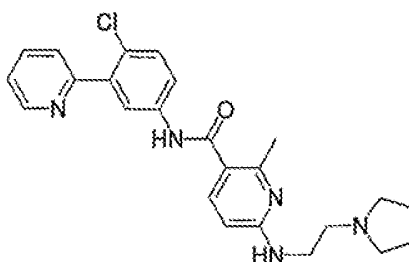
Foi realizado o procedimento F utilizando 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 78 μ L de tiomorfolina em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida. MS (Q1) 425,3 (M)⁺.

Exemplo 271 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida



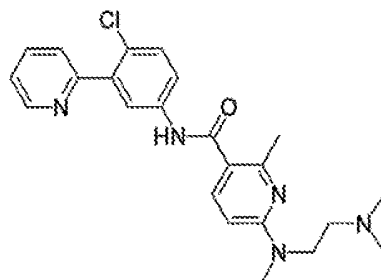
100 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-tiomorfolinonicotinamida foi feito reagir via de produção R. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-sulfonilmorfolinonicotinamida. MS (Q1) 457,3 (M)⁺.

Exemplo 272 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)-nicotinamida



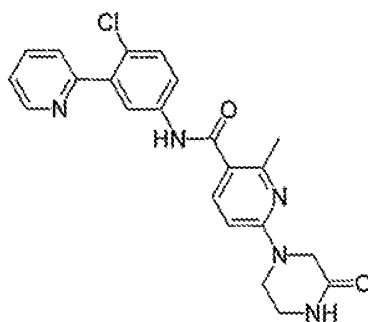
Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 70 µL de 1-(2-aminoetil)pirrolidina em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)nicotinamida. MS (Q1) 436,0 (M)⁺.

Exemplo 273 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilnicotinamida



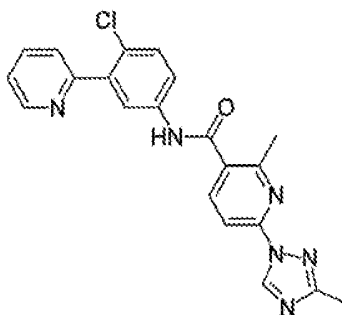
Foi realizado o procedimento F utilizando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 66 µL de *N,N,N'*-trimetiletilenodiamina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 424,0 (M)⁺.

Exemplo 274 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida



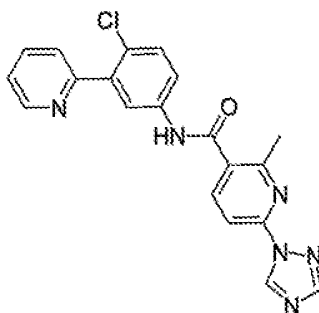
Foi realizado o procedimento F utilizando 100 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 84 mg de piperazina-2-ona em 1 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-oxopiperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 422,3 (M)⁺.

Exemplo 275 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida



Uma mistura de 57 mg de 3-metil-1,2,4-triazol e 16 mg de hidreto de sódio em 2 mL de DMF foi agitada durante 10 min. Foi adicionado 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. A reação foi aquecida a 140 °C durante 16h. A mistura reacional foi desativada com MeOH e evaporada. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 405,3 (M)⁺.

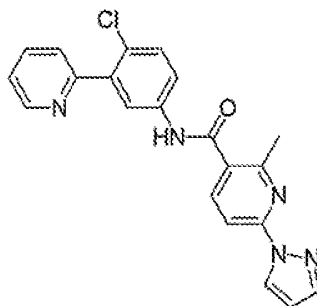
Exemplo 276 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida



Uma mistura de 41 mg de 1,2,4-triazol e 14 mg de hidreto de sódio em 2 mL de DMF foi agitada durante 10 min. Foi adicionado 70 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. A reação foi aquecida a

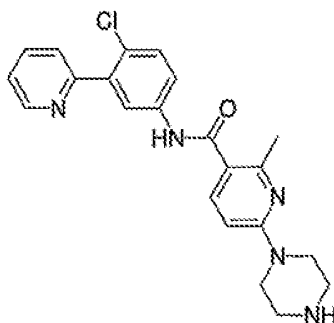
140 °C durante 6h. A mistura reacional foi desativada com MeOH e evaporada. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 391,4 (M)⁺.

Exemplo 277 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida



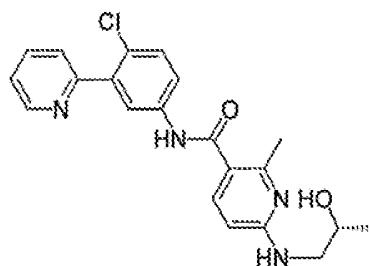
Uma mistura de 52 mg de pirazole e 18 mg de hidreto de sódio em 2 mL de DMF foi agitada durante 10 min. Foi adicionado 90 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. A reação foi aquecida a 140 °C durante 5h. A mistura reacional foi desativada com MeOH e evaporada. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(1*H*-pirazol-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 390,0 (M)⁺.

Exemplo 278 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida



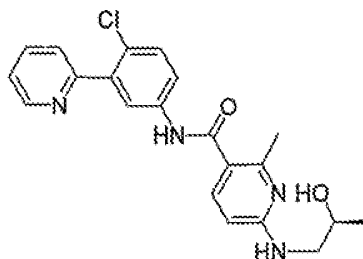
Foi realizado o procedimento F utilizando 80 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 209 mg de 1-Boc-piperizina em 1 mL de BuOH. A mistura reacional foi evaporada para proporcionar 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. 150 mg de 4-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)-6-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo foi tratado com TFA (1 mL) contendo quantidades vestigiais de H₂O durante 2 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com hidróxido de sódio 0,1N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinamida. MS (Q1) 408,3 (M)⁺.

Exemplo 279 (R)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metilnicotinamida



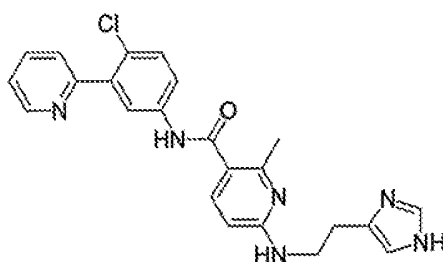
Foi realizado o procedimento F utilizando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 116 μ L de *R*-(-)-1-amino-2-propanol em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir (*R*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 397,4 (M)⁺.

Exemplo 280 (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metilnicotinamida



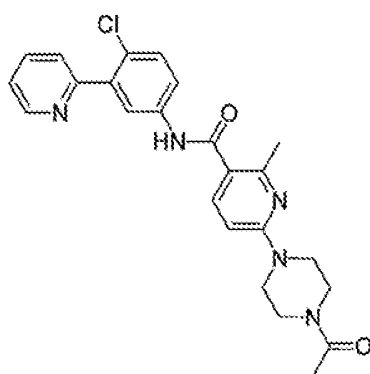
Foi realizado o procedimento F utilizando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 116 μ L de *S*-(+)-1-amino-2-propanol em 0,5 mL de BuOH. Purificado por HPLC de fase inversa para produzir (*S*)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 397,4 (M)⁺.

Exemplo 281 6-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



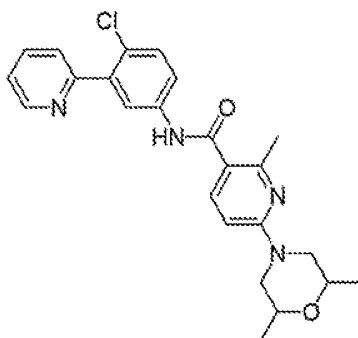
Foi realizado o procedimento F utilizando 60 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 93 mg de histamina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 433,0 (M)

Exemplo 282 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



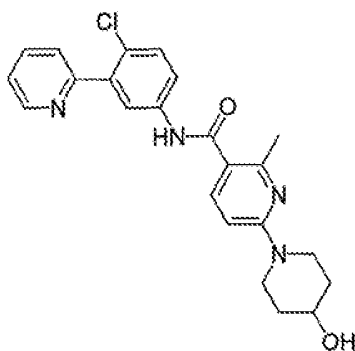
Foi realizado o procedimento F utilizando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 99 mg de 1-acetilpiperazina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(4-acetilpiperazin-1-il)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 450,4 (M)⁺.

Exemplo 283 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilnicotinamida



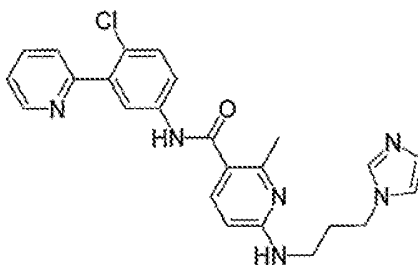
Foi realizado o procedimento F utilizando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 95 mg de 2,6-dimetilmorfolina em 0,5 mL de BUOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 436,2 (M)⁺.

Exemplo 284 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida



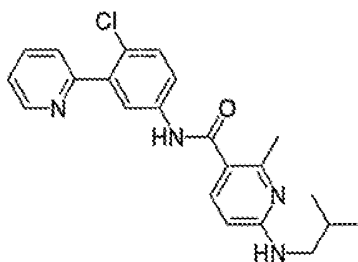
Foi realizado o procedimento F utilizando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 78 mg de 4-hidropiperidina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 422,1 (M)⁺.

Exemplo 285 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida



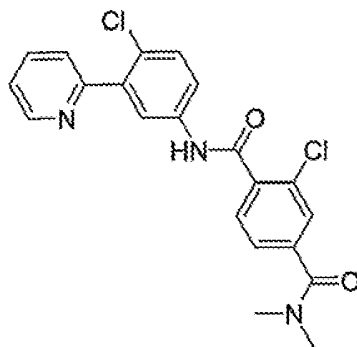
Foi realizado o procedimento F utilizando 55 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 92 μ L de 1-(3-aminopropil)-imidazole em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir 6-(3-(1*H*-imidazol-1-il)propilamino)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 446,1 (M)⁺.

Exemplo 286 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metilnicotinamida



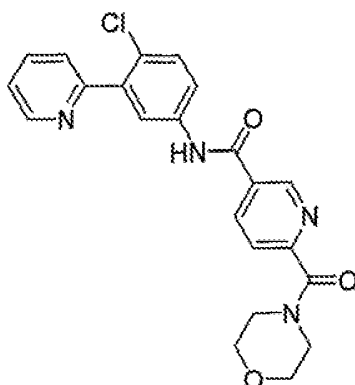
Foi realizado o procedimento F utilizando 50 mg de 6-cloro-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-2-metilnicotinamida e 70 μ L de isobutilamina em 0,5 mL de BuOH. Purificada por HPLC de fase inversa para produzir *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(isobutilamino)-2-metilnicotinamida. MS (Q1) 395,4 (M)⁺.

Exemplo 287 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetiltereftalamida



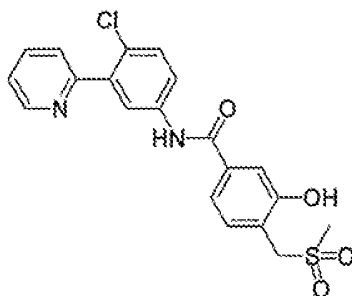
290 mg de cloridrato de dimetilamina foi acoplado a 1 g de ácido 4-(terc-butoxicarbonil)-3-clorobenzóico via Procedimento G. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com HCl 0,1 N, NaOH 0,1 N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoato de terc-butilo. 1,1 g de 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzoato de terc-butilo foi tratado com TFA (4 mL) contendo quantidades vestigiais de H₂O durante 2 h. A mistura reacional foi evaporada e em seguida adicionado HCl 0,1 N. O sólido resultante foi filtrado e lavado com H₂O para produzir ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzóico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido 2-cloro-4-(dimetilcarbamoil)benzóico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N¹-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-N⁴,N⁴-dimetiltereftalamida. MS (Q1) 414,1 (M)⁺.

Exemplo 288 N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolina-4-carbonil)nicotinamida



63 mg de morfolina foi acoplado a 120 mg de ácido 5-(metoxicarbonil)piridina-2-carboxílico via Procedimento G. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com bicarbonato de sódio saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4) e evaporada para proporcionar 6-(morfolina-4-carbonil)nicotinato de metilo. 180 mg de 6-(morfolina-4-carbonil)nicotinato de metilo foi hidrolisado via Procedimento M para dar ácido 6-(morfolina-4-carbonil)nicotínico. 100 mg de 4-cloro-3-(piridina-2-il)anilina foi acoplado a ácido 6-(morfolina-4-carbonil)nicotínico via Procedimento G. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 2-cloro-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-6-(morfolina-4-carbonil)nicotinamida. MS (Q1) 423,4 (M)⁺.

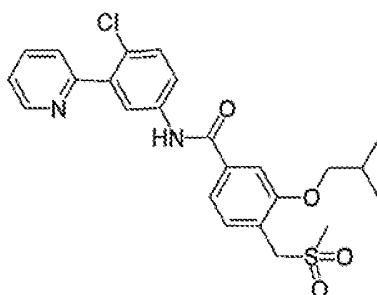
Exemplo 289 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



Ácido 3-hidroxi-4-metilbenzóico (6,86 g, 45,1 mmol) foi dissolvido em metanol (200 ml). Foi adicionado HCl 4N em 1,4-dioxano (34 ml, 0,135 mmol HCl) e a solução aquecida a 55°C durante 18 horas. O solvente foi concentrado num evaporador rotativo e em seguida partilhado entre água e acetato de etilo. A porção aquosa foi extraída uma vez com acetato de etilo e os extratos de acetato de etilo foram combinados e lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e evaporados a 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo como um sólido castanho-amarelado em bruto (6,66 g), o qual foi utilizado sem purificação. O 3-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (6,66 g, 40,1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (200 ml), tratado com piridina (4,3 ml, 60,2 mmol), e arrefecido num banho de água gelada. Foi adicionado cloreto de acetilo (3,6 ml, 50,1 mmol) gota a gota. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente, sob agitação, ao longo de 18 horas. A solução foi lavada duas vezes com HCl aquoso 1 N, uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO₄ e evaporada a 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo como um óleo castanho-amarelado em bruto (6,93 g), o qual foi utilizado sem purificação. O 3-acetoxi-4-metilbenzoato de metilo (6,38 g, 30,6 mmol) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (130 ml) e tratado com peroxianidrido benzóico (200 mg, 0,83 mmol) e NBS (5,45 g, 30,6 mmol), em seguida aquecido a 85°C durante 3 horas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de Celite 545 e evaporada a um sólido amarelo em bruto que foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel (5% diclorometano/hexanos aumentando até 35% diclorometano/hexanos) para produzir 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo como um sólido esbranquiçado (4,18 g). O 3-acetoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo

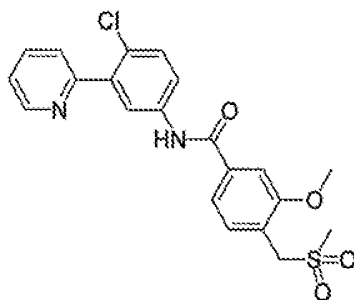
(2,00 g, 6,97 mmol) foi utilizado no Procedimento O para proporcionar 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo como um sólido branco (1,67 g), o qual foi utilizado sem purificação. O 3-acetoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo (1,67 g, 5,83 mmol) foi saponificado via procedimento M para proporcionar ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzóico como um sólido branco (1,05 g), o qual foi utilizado sem purificação. O ácido 3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzóico (860 mg, 3,74 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (25 ml) e tratado com cloreto de tionilo (8 ml) e DMF (5 gotas), em seguida aquecido a 50°C durante 2 horas. A reação foi arrefecida e evaporada até um óleo. O resíduo oleoso foi dissolvido em diclorometano (40 ml), arrefecido num banho de água gelada e tratado gota a gota com uma solução de 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (767 mg, 3,74 mmol) em diclorometano (30 ml). A reação foi agitada 18 horas, permitindo aquecer até à temperatura ambiente. A reação foi diluída com diclorometano (40 ml) e agitada vigorosamente com água (50 ml) enquanto se acidificava até pH 6 com ácido cítrico 0,1 M. A porção de diclorometano foi separada e foi adicionada metanol suficiente para dissolver os sólidos precipitados. A solução foi lavada uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO₄ e evaporada até um sólido que foi triturado com diclorometano, filtrado e seco ao ar para produzir 909 mg de produto em bruto. Uma porção (20 mg) foi purificada por HPLC de fase inversa para produzir 16 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida purificada como um sólido branco. MS (Q1) 417 (M)⁺.

Exemplo 290 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



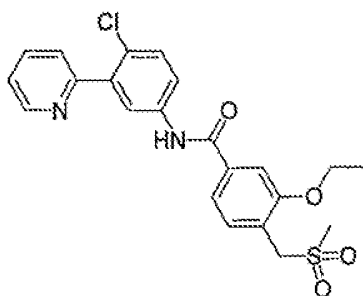
N-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmol) foi tratada com 1-bromo-2-metilpropano (26 μ l, 0,24 mmol) via procedimento U para produzir 19 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-isobutoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 473 (M)⁺.

Exemplo 291 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



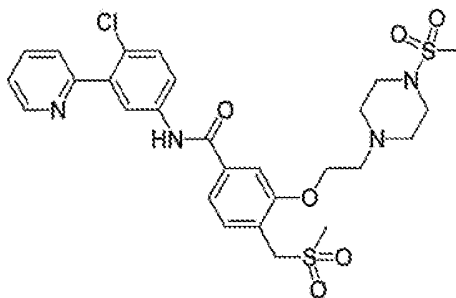
N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmol) foi tratada com iodometano (7,5 μ l, 0,12 mmol) via procedimento U para produzir 12 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-metoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 431 (M)⁺.

Exemplo 292 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,12 mmol) foi tratada com iodoetano (10 μ l, 0,12 mmol) via procedimento U para produzir 22 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-etoxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS(Q1) 445 (M)⁺.

Exemplo 293 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida

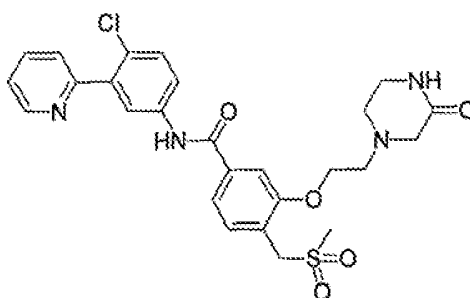


N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-hidroxi-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (1,00 g, 2,40 mmol) foi dissolvida em DMF (20 ml). Foram adicionados Carbonato de Césio (1,56 g, 4,8 mmol) e 1,2-dibromoetano (0,83 ml, 9,6 mmol) e a reação foi agitada a 50°C durante 18 horas. A reação foi desativada com água, basificada com NaOH aquoso a 10% e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez

com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO_4 e evaporados até um óleo em bruto que foi purificado por cromatografia (25% hexanos em acetato de etilo) para produzir 490 mg de 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como um sólido amarelo. A 3-(2-bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (100 mg, 0,19 mmol) foi dissolvida em DMF (2,0 ml), e foram adicionados carbonato de potássio (32 mg, 0,23 mmol) e piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,21 mmol). A reação foi agitada durante 18 horas à temperatura ambiente, desativada em água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO_4 e evaporados até um óleo em bruto. O óleo foi dissolvido em diclorometano (1 ml) e tratado com ácido trifluoroacético (3 ml) durante 1 hora. A reação foi evaporada até à secura e o sólido em bruto foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 63 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzamida como um sólido branco. A *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)benzamida (30 mg, 0,047 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1,5 ml) e THF (1,0 ml). Foram adicionados *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (18 μl , 0,10 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (4 μl , 0,051 mmol), e a reação agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. Foram adicionados mais *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (9 μl , 0,051 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (4 μl , 0,051 mmol) e a reação agitada durante 2 horas. Após mais uma adição de cloreto de metanossulfonilo (4 μl , 0,051 mmol), a reação foi agitada durante 2 horas e evaporada até um sólido em bruto que foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 8 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-

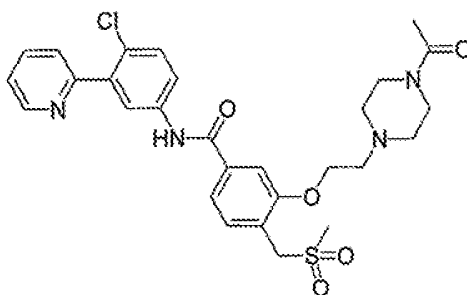
(2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 607 (M)⁺.

Exemplo 294 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzamida



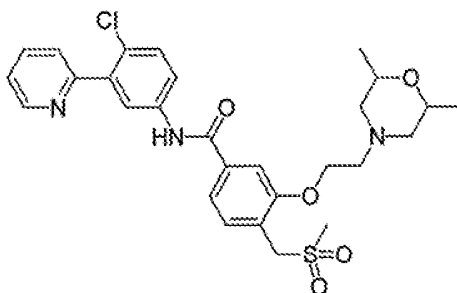
3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmol) foi dissolvida em DMF (1,0 ml) e tratada com carbonato de potássio (18 mg, ~0,13 mmol) e piperazin-2-ona (11 mg, 0,11 mmol) durante 18 horas. A reação foi aquecida durante 2,0 horas a 50°C, em seguida foi adicionado mais carbonato de potássio (18 mg, 0,13 mmol) e piperazin-2-ona (11 mg, 0,11 mmol). Após 2 horas, a reação foi desativada em NaOH a 5% e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e purificados por HPLC de fase inversa para produzir 16 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(3-oxopiperazin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 558 (M)⁺.

Exemplo 295 3-(2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



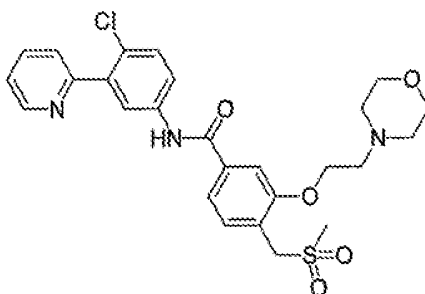
3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmol) foi dissolvida em DMF (1,0 ml) e tratada com carbonato de potássio (18 mg, 0,13 mmol) e 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,11 mmol) durante 18 horas. A reação foi aquecida durante 2,0 horas a 50°C, em seguida foi adicionado mais carbonato de potássio (18 mg, 0,13 mmol) e 1-(piperazin-1-il)etanona (15 mg, 0,11 mmol). Após 2 horas, a reação foi desativada em NaOH a 5% e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e purificados por HPLC de fase inversa para produzir 18 mg de 3-(2-(4-(acetilpiperazin-1-il)etoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 543 (M)⁺.

Exemplo 296 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmol) foi dissolvida em DMF (1,0 ml) e tratada com carbonato de potássio (18 mg, 0,13 mmol) e 2,6-dimetilmorfolina (14 μ l, 0,11 mmol), e agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi desativada em NaOH a 5% e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e purificados por HPLC de fase inversa para produzir 20 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-3-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etoxi)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida. MS (Q1) 571 (M)⁺.

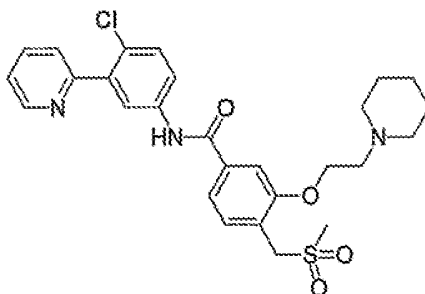
Exemplo 297 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmol) foi

dissolvida em acetonitrilo (1,0 ml) e DMF (1,0 ml), tratada com carbonato de potássio (16 mg, 0,12 mmol) e morfolina (10 μ l, 0,11 mmol), e agitada 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi aquecida a 50°C durante 8 horas e em seguida foi deixada agitar 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi desativada em água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e evaporados até um óleo, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-morfolinoetoxi)benzamida. MS (Q1) 530 (M)⁺.

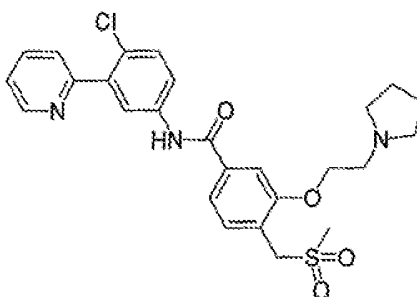
Exemplo 298 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzamida



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (50 mg, 0,095 mmol) foi dissolvida em diclorometano (1,0 ml), tratada com trietilamina (20 μ l, 0,15 mmol) e piperidina (11 μ l, 0,11 mmol), e agitada 2,0 horas à temperatura ambiente. Foram adicionados acetonitrilo (0,25 ml) e *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (25 μ l, 0,19 mmol), e a reação foi agitada durante mais 45 horas. A reação foi desativada em água e extraída duas vezes com diclorometano. Os extratos de diclorometano foram lavados uma vez com água, uma vez

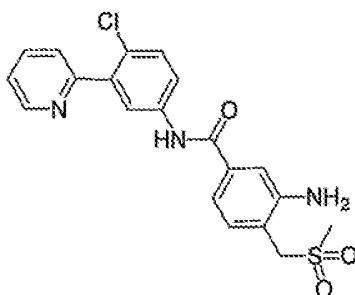
com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e evaporados até um sólido, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 17 mg *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 528 (M)⁺.

Exemplo 299 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzamida



3-(2-Bromoetoxi)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (40 mg, 0,076 mmol) foi dissolvida em acetonitrilo (1,0 ml) e DMF (1,0 ml), tratada com carbonato de potássio (16 mg, 0,12 mmol) e pirrolidina (7 µl, 0,084 mmol), e agitada 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi desativada em água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com MgSO₄ e evaporados até um óleo, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa para produzir 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzamida. MS (Q1) 514 (M)⁺.

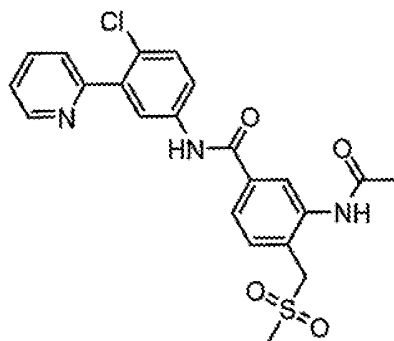
Exemplo 300 3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



Ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzóico (2,00 g, 7,69 mmol) foi dissolvido em metanol (20 ml) e tratado com 1 gota de ácido sulfúrico concentrado, em seguida agitado 72 horas à temperatura ambiente. Foram adicionadas mais 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado e a reação agitada a 50°C durante 24 horas. O solvente foi concentrado num evaporador rotativo, diluído com acetato de etilo e lavado duas vezes com água, uma vez com NaHCO₃ saturado, uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco com MgSO₄ e evaporado até 1,82 g de um óleo amarelo, 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo e utilizado sem purificação. O 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,82 g, 6,64 mmol) foi utilizado no Procedimento O para proporcionar 1,66 g de 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato de metilo como um sólido que foi utilizado sem purificação. O 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzoato de metilo (1,66 g, 6,07 mmol) foi saponificado via procedimento M para proporcionar 1,21 g de ácido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzóico como um sólido laranja, que foi utilizado sem purificação. O ácido 4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzóico (639 mg, 2,46 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (15 ml), tratado com cloreto de tionilo (1,0 ml) e DMF (1 gota), e agitado à temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida a 50°C durante 8 horas, depois à temperatura ambiente durante 18 horas. Após mais 4,0 horas a 50°C, os solventes e o excesso de

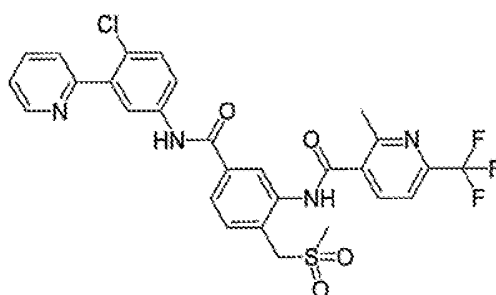
cloreto de tionilo foram removidos via evaporador rotativo, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (25,0 ml) e tratado com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,7 ml, 9,8 mmol) e 4-cloro-3-(piridin-2-il)anilina (503 mg, 2,46 mmol) e agitado durante 20 min à temperatura ambiente, ao longo do qual precipitou um sólido. Foi adicionada água e a mistura foi filtrada e seca ao ar para proporcionar 797 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida como um sólido castanho-amarelado. A *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-nitrobenzamida (786 mg, 1,76 mmol) foi dissolvida em etanol (74 ml) e HCl concentrado (12 ml). Foi adicionado di-hidrato de cloreto de estanho(II) (1,31 g, 5,82 mmol) e a reação foi aquecida a 55°C durante 2,5 horas. A reação foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionada trietilamina (10 ml) para basificar a solução. A reação foi evaporada até um sólido amarelo que foi suspenso em acetato de etilo. A suspensão espessa foi filtrada através de Celite 545 e as águas-mães foram lavadas duas vezes com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas com MgSO₄ e evaporadas até 552 mg de um sólido amarelo em bruto, do qual 20 mg foi purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 13 mg de 3-amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida purificada. MS (Q1) 416(M)⁺.

Exemplo 301 3-Acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmol) foi feita reagir com cloreto de acetilo (5,6 μ l, 0,079 mol) via procedimento V para proporcionar 19 mg de 3-acetamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como um sólido branco. MS (Q1) 458 (M)⁺.

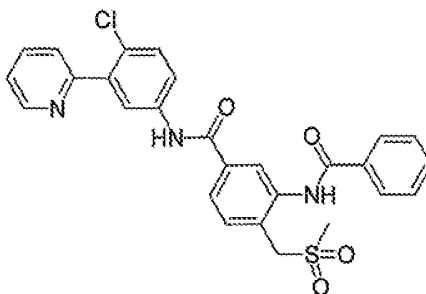
Exemplo 302 *N*-(5-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)-2-(metilsulfonilmetil) fenil)-2-metil-6-(trifluorometil)nicotinamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmol) foi feita reagir com cloreto de 2-metil-6-(trifluorometil)nicotinoílo (19 mg, 0,079 mmol) via procedimento V para proporcionar 16 mg de *N*-(5-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)-2-(metilsulfonilmetil) fenil)-2-metil-6-

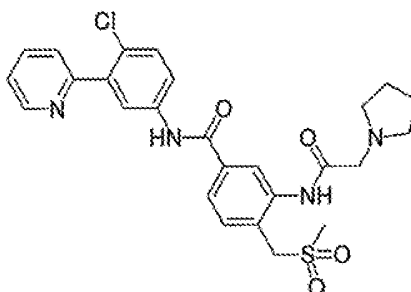
(trifluorometil)nicotinamida como um sólido branco. MS (Q1) 603 (M)⁺.

Exemplo 303 3-Benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (30 mg, 0,072 mmol) foi feita reagir com cloreto de benzoílo (9 µl, 0,079 mmol) via procedimento V para proporcionar 17 mg de 3-benzamido-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida como um sólido branco. MS (Q1) 520 (M)⁺.

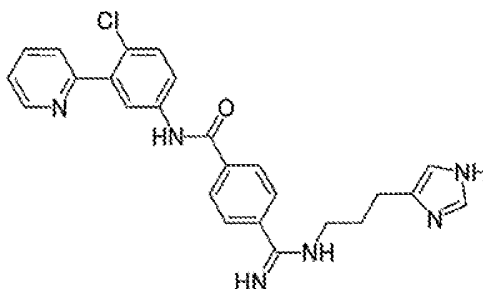
Exemplo 304 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)benzamida



3-Amino-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (100 mg, 0,24 mmol) foi

dissolvida em 1,4-dioxano (5,0 ml), tratada com trietilamina (274 μ l, 1,97 mmol) e brometo de 2-bromoacetilo (121 μ l, 1,39 mmol). A reação foi aquecida a refluxo durante 10 minutos e agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi desativada com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram filtrados, lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com $MgSO_4$, evaporados até 158 mg de um óleo castanho em bruto, 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida, o qual foi utilizado sem mais purificação. A 3-(2-bromoacetamido)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida em bruto (158 mg) foi dissolvida em DMF, tratada com *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (61 μ l, 0,35 mmol) e pirrolidina (27 μ l, 0,32 mmol), e agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi desativada com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. Os extratos de acetato de etilo foram lavados uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos com $MgSO_4$, evaporados até um sólido castanho-amarelado, o qual foi purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 27 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(metilsulfonilmetil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)acetamido)benzamida como um pó branco. MS (Q1) 527 (M)⁺.

Exemplo 305 4-(*N*-(3-(1*H*-Imidazol-4-il)propil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida

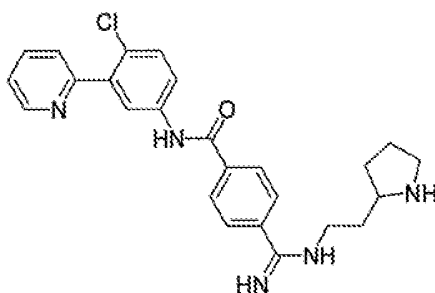


4-Cloro-3-(piridin-2-il)anilina (687 mg, 3,36 mmol) foi dissolvida em diclorometano (8,0 ml) e THF (8,0 ml), tratada com piridina (0,33 ml, 4,0 mmol) e arrefecida até 0°C. Foi adicionado cloreto de 4-cianobenzoílo (612 mg, 3,7 mmol) e a reação foi agitada durante 1,0 hora. A reação foi diluída com diclorometano e foi adicionado metanol para dissolver todos os sólidos. A solução foi lavada uma vez com água, uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca com MgSO₄ e evaporada até um sólido laranja que foi purificado por cromatografia em coluna flash sobre sílica gel (50% acetato de etilo/50% hexanos) para proporcionar 908 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida como um sólido amarelo. A *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (500 mg, 1,5 mmol) foi suspensa em etanol (75 ml) e aquecida até se dissolver. A solução foi arrefecida num banho de gelo e saturada com HCl gasoso. A solução foi aquecida por breves instantes até 70°C para dissolver os sólidos precipitados, arrefecida num banho de gelo e novamente saturada com HCl gasoso. A solução foi então conservada a 0°C durante 18 horas. A solução foi novamente saturada com HCl gasoso, aquecida até 70°C até todos os sólidos se terem dissolvido, arrefecida até 0°C, novamente saturada com HCl gasoso e conservada a 0°C durante 18 horas. Finalmente, foi borbuhlado azoto gasoso através da solução durante 1,0 hora e a solução foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em

metanol, tratado com MP-carbonato (2,57 g) e agitado 30 min. A solução foi filtrada para proporcionar uma solução metanólica, neutra de 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo, que foi diluída com metanol suficiente para preparar uma solução 0,075 M.

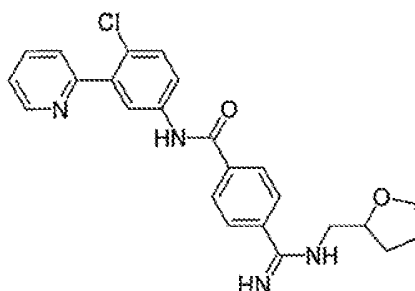
O 4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 3-(1H-imidazol-4-il)propan-1-amina (27 µl, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 83 mg de 4-(N-(3-(1H-imidazol-4-il)propil)carbamimidoil)-N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)benzamida. MS (Q1) 459 (M)⁺.

Exemplo 306 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-(pirrolidin-2-il)etil)carbamimidoil)benzamida



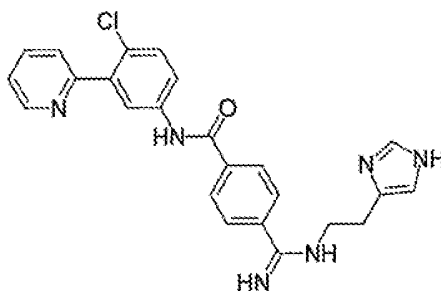
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 2-(pirrolidin-2-il)etanamina (28 µl, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 90 mg de N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(2-(pirrolidin-2-il)etil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 448 (M)⁺.

Exemplo 307 N-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(N-(tetra-hidrofuran-2-il)metil)carbamimidoil)benzamida



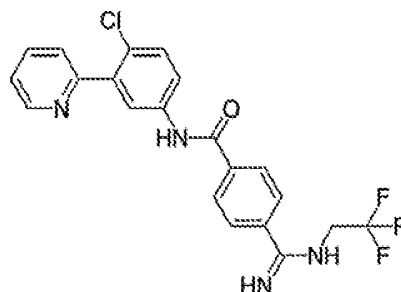
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com (tetra-hidrofuran-2-il)metanamina (23 µl, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 76 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(*N*-((tetra-hidrofuran-2-il)metil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 435 (M)⁺.

Exemplo 308 4-(*N*-(2-(1*H*-Imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)benzamida



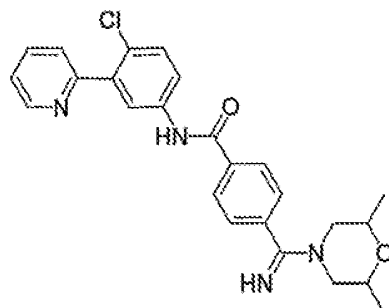
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 2-(1*H*-imidazol-4-il)etanamina (25 mg, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 90 mg de 4-(*N*-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)carbamimidoil)-*N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)benzamida. MS (Q1) 445 (M)⁺.

Exemplo 309 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil)benzamida



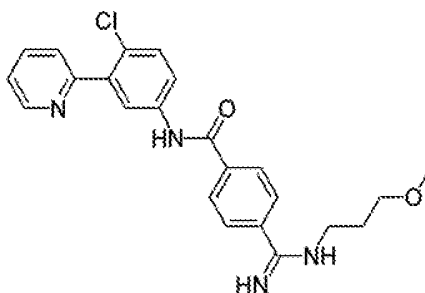
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 2,2,2-trifluoroetanamina (18 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 56 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-(2,2,2-trifluoroetil)carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

Exemplo 310 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida



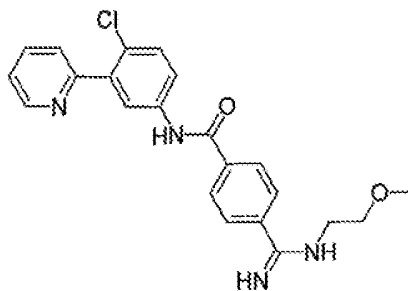
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 2,6-dimetilmorfolina (28 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 74 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-((2,6-dimetilmorfolino)(imino)metil)-benzamida. MS (Q1) 449 (M)⁺.

Exemplo 311 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropil) carbamimidoil)-benzamida



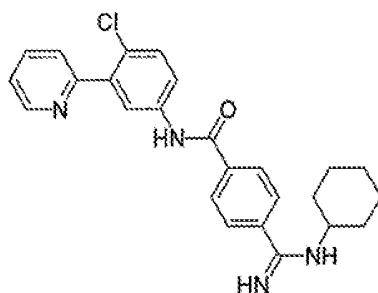
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 3-metoxipropan-1-amina (23 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 68 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(*N*-(3-metoxipropil) carbamimidoil)-benzamida. MS (Q1) 423 (M)⁺.

Exemplo 312 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil) carbamimidoil)benzamida



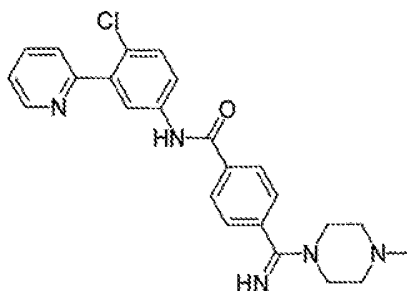
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il) fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 2-metoxietanamina (19 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 50 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il) fenil)-4-(*N*-(2-metoxietil) carbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 409 (M)⁺.

Exemplo 313 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-ciclohexilcarbamimidoil)benzamida



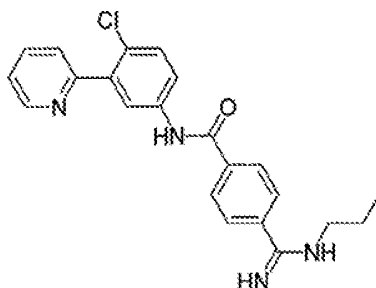
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com ciclo-hexanamina (26 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-ciclohexilcarbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 433 (M)⁺.

Exemplo 314 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida



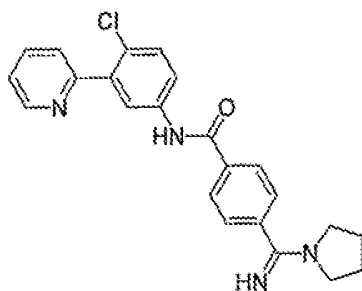
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com 1-metilpiperazina (23 mg, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 35 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(4-metilpiperazin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 434 (M)⁺.

Exemplo 315 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil)benzamida



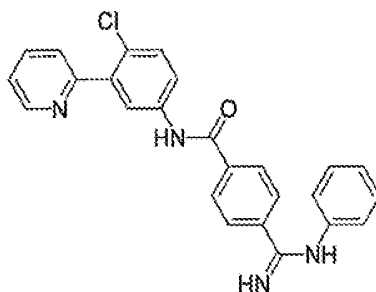
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com propan-1-amina (18 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 39 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-propilcarbamimidoil)benzamida. MS (Q1) 393 (M)⁺.

Exemplo 316 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil)benzamida



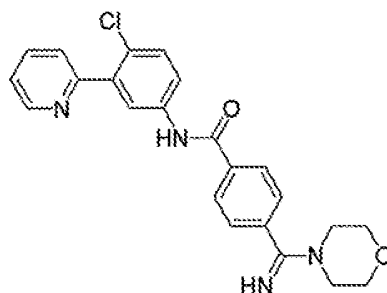
4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com pirrolidina (19 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 25 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(pirrolidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 405 (M)⁺.

Exemplo 317 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbamimidoil)benzamida



4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (2,0 mL de uma solução 0,075 M em metanol, 0,15 mmol) foi tratado com anilina (21 μ l, 0,23 mmol) via procedimento W para proporcionar 7 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(*N*-fenilcarbainimidoil)benzamida. MS (Q1) 427 (M)⁺.

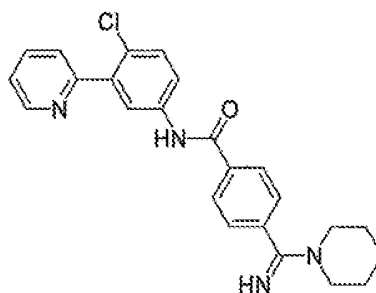
Exemplo 318 *N*-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil)benzamida



N-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-cianobenzamida (300 mg, 0,899 mmol) foi suspensa em 45 ml de etanol e tratada com 10 mL de etanol saturado com HCl. A reação foi conservada a 0°C durante 3 dias, em seguida aquecida até 75°C durante 3,0 horas, e arrefecida até à temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi arrefecida num banho de gelo e saturada com HCl gasoso. Depois de conservar a 0°C durante mais 3 dias, foi borbulhado N₂ gasoso através da solução

durante 1,0 hora e a solução foi diluída com etanol suficiente para preparar uma solução 0,0155 M de 4-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo. 4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (17,5 mL de uma solução 0,0155 M em etanol, 0,27 mmol) foi tratado com morfolina (1,0 ml, 11,4 mmol) durante 3 dias. O etanol foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 30 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(morfolino)metil)benzamida. MS (Q1) 421 (M)⁺.

Exemplo 319 *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil)benzamida



4-(4-Cloro-3-(piridin-2-il)fenilcarbamoil)benzimidato de etilo (17,5 mL de uma solução 0,0155 M, 0,27 mmol) foi tratado com piperidina (1,0 ml, 10,0 mmol) durante 3 dias. O etanol foi evaporado e o resíduo purificado por HPLC de fase inversa para proporcionar 26 mg de *N*-(4-cloro-3-(piridin-2-il)fenil)-4-(imino(piperidin-1-il)metil)benzamida. MS (Q1) 419 (M)⁺.

Exemplo 320 Ensaios de inibição da sinalização de hedgehog

Linhas de Células Repórter de Rato - células 10T1/2-GliLuc [S12] (derivadas das linhas de células C3H10T1/2 ATCC #CCL-226); Fibroblastos Embrionários de Rato); Meio de Crescimento: Meio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (FBS), 10

unidades/mL de penicilina, 100 ug/mL de estreptomicina, glutamina 2mM e HEPES 10mM.

Linhas de Células Repórter Humanas - células HEPM-GliLuc [MZ24] - (derivadas de HEPM, Mesênquima Palatal Embrionário Humano ATCC #CRL-1486); Meio de Crescimento: Meio Essencial Mínimo (MEM; com sais de Earle) suplementado com 10-20% de Soro Fetal Bovino (FBS), 10 unidades/mL de penicilina, 100 ug/mL de estreptomicina, glutamina 2mM e HEPES 10mM, pH 7,2.

Hedgehog sónica - conjugado octilado na extremidade N-terminal da SHh recombinante humana.

Placas Microtítulo (MTPs) - Para o ensaio de Luciferase as células são aplicadas em MTPs de 96 poços (Branco, Fundo Plano, Vista Transparente).

Meio de Ensaio de Luciferase - DMEM suplementado com 0,5% de FBS, 10 unidades/mL de penicilina, 100 ug/mL de estreptomicina, glutamina 2mM e HEPES 10mM, pH 7,2.

Mistura de PBS/Ca/Mg - Soro Fisiológico Tamponado com Fosfato (PBS) suplementado com CaCl₂ 0,5mM e MgCl₂ 1mM.

Procedimento de Ensaio

Células S12 e MZ24 geneticamente modificadas para conter um gene repórter de luciferase ativado pelo promotor Gli sensível a hedgehog foram mantidas em placas de cultura de tecido em Meio de Crescimento a 37°C e 5% CO₂. As culturas de células foram subcultivadas à sub-confluência a cada 3-4 dias. (1:20 a 1:40 para as s12; 1:3 a 1:10 para as MZ24). As células foram colhidas e diluídas em Meio de Crescimento de forma a que pudessem ser aplicadas numa placa

microtítulo a 10 000-20 000 células (s12) ou 20 000-30 000 células (MZ24), por 100ul, por poço. As células foram ainda incubadas durante ~24-48 horas a 37°C e 5% CO₂.

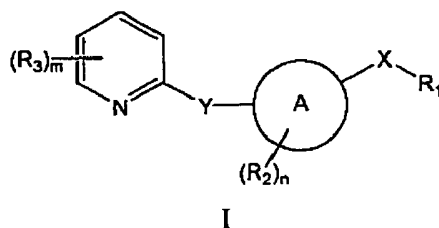
Após ~24-48 horas de incubação o Meio de Crescimento nas placas microtítulo foi substituída por Meio de Ensaio de Luciferase (100 ul por poço), com e sem conjugado de octilo-hedgehog sónica, a 0,1-0,3 ug/ml (S12) ou 0,5-1,0 ug/ml (MZ24), e compostos de ensaio. As células foram ainda incubadas durante mais 24 h.

As placas microtítulo foram então submetidas ao kit de ensaio do gene repórter da luciferase (LueLite™) com modificações ao procedimento do fabricante em que o meio foi retirado e o substrato foi reconstituído com PBS/Ca/Mg: tampão de lise 1:1 em vez de tampão de lise linear. Resumidamente, a PBS/Ca/Mg foi misturada 1:1 com tampão de lise e foram adicionados 10mL a cada frasco de substrato (do kit de ensaio 1000). Em seguida os meios de ensaio da placa microtítulo foram rejeitados e foram adicionados 100ul desta mistura de substrato a cada poço. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante 20-30 minutos e em seguida as Unidades de Luz Relativas (RLUS) que representam o nível de expressão relativo do gene repórter da luciferase foram determinadas com um leitor Topcount (packard) ou um leitor Analyst (Molecular Devices). Os compostos da invenção testados nos ensaios demonstraram expressão de Gli reduzida nas linhas de células repórter indicando inibição da sinalização da via hedgehog.

Lisboa, 30 de Janeiro de 2012

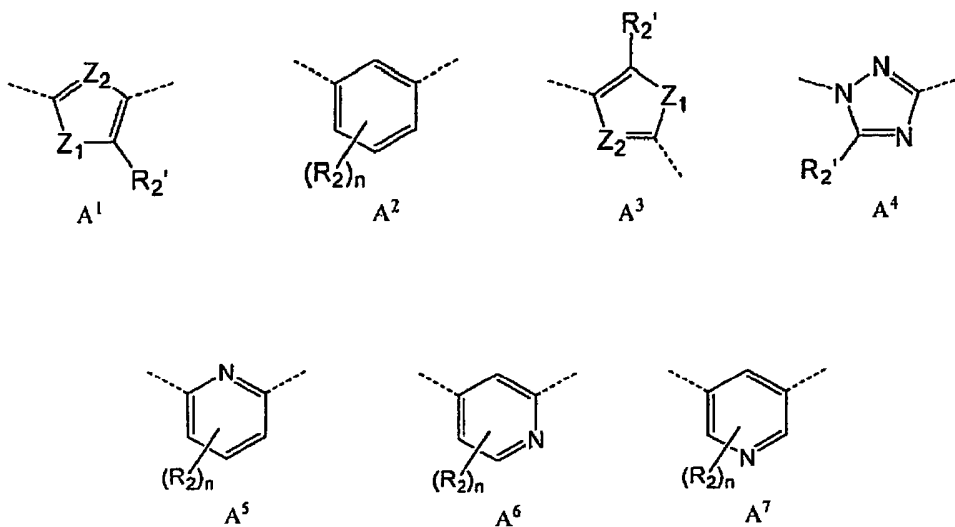
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:

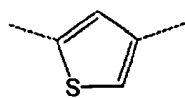
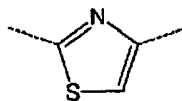
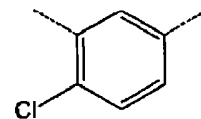
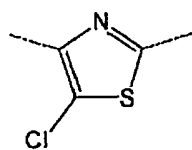
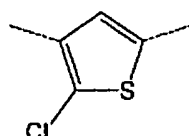
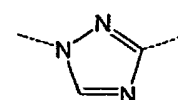
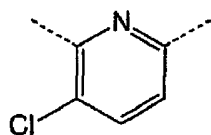
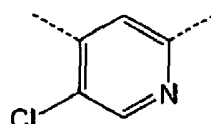
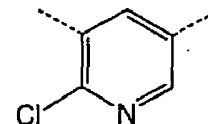


em que

A é um anel selecionado do grupo consistindo de A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ e A⁷:



em que Z₁ é O, S ou NR₅ em que R₅ é H ou alquilo; Z₂ é CH, CR₂' ou N; R₂ e R₂' é Cl; e n é 1, ou A é um anel selecionado de A^{1a}, A^{1b}, A^{2a}, A^{3a}, A^{3b}, A^{4a}, A^{5a}, A^{6a}, A^{7a}:

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

X é alquilenos, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO ou $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$;

Y está ausente, ou é CHR_4 , O, S, SO, SO₂ ou NR_4 ;

R₁ é selecionado do grupo consistindo de alquilo, um carbociclo ou um heterociclo cada um dos quais está opcionalmente substituído com hidróxido, halogênio, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcóxido, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que os referidos substituintes amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcóxido, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, carbociclo e heterociclo estão opcionalmente substituídos com halogênio,

haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, ou um amino, alquilo, alcoxilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo;

R_3 é halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, um carbociclo ou um heterociclo em que cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo ou alcoxilo;

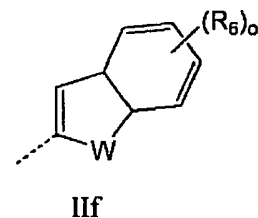
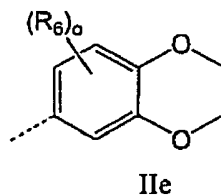
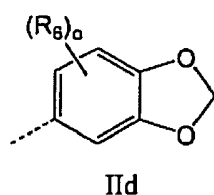
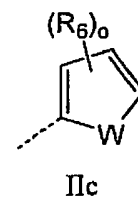
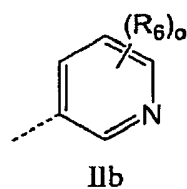
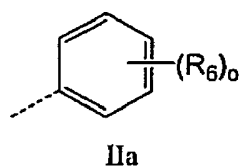
R_4 é H ou alquilo;

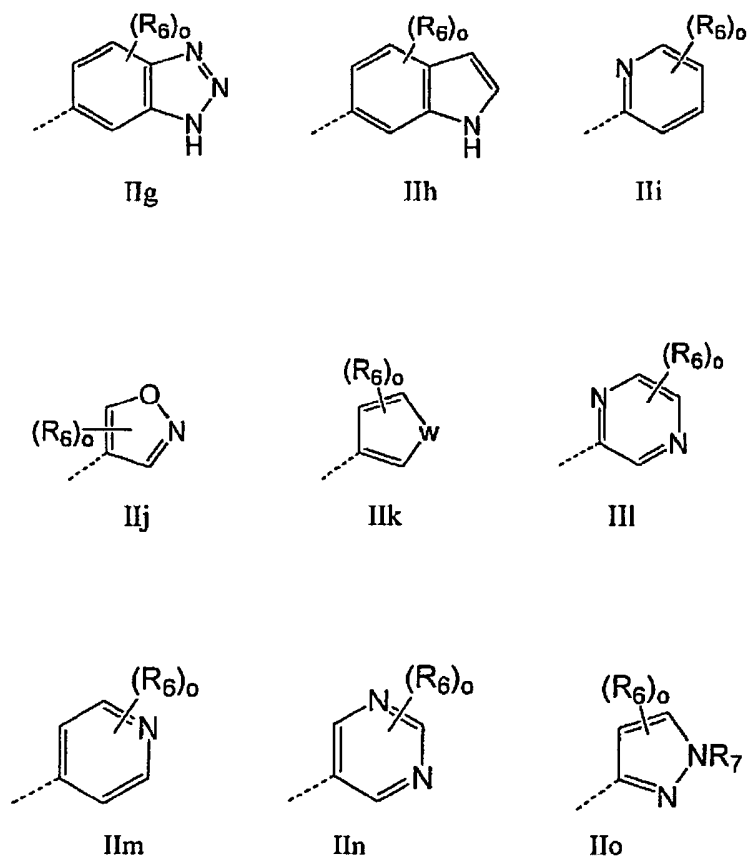
m é 0-3;

e seus sais e solvatos.

2. Composto da reivindicação 1, em que A é o anel A^1 em que Z_1 é S e Z_2 é CH ou N e seus sais e solvatos.
3. Composto da reivindicação 1, em que A é o anel A^2 e seus sais e solvatos
4. Composto da reivindicação 1, em que X é $NR_4C(O)$ e seus sais e solvatos.
5. Composto da reivindicação 1, em que X é NR_4SO_2 e seus sais e solvatos.
6. Composto da reivindicação 4, em que R_4 é H ou Me e seus sais e solvatos.

7. Composto da reivindicação 6, em que R_4 é H e seus sais e solvatos.
8. Composto da reivindicação 1, em que R_3 é Me ou F e seus sais e solvatos.
9. Composto da reivindicação 1, em que R_3 é Me e m é 1 ou 2 e seus sais e solvatos.
10. Composto da reivindicação 1, em que R_3 é F e m é 1 ou 2 e seus sais e solvatos.
11. Composto da reivindicação 1, em que m é 0 e seus sais e solvatos.
12. Composto da reivindicação 1, em que R_1 é selecionado do grupo consistindo de fórmula IIa - IIo:





em que

W é O, S ou NR₇ em que R₇ é H, alquilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo em que os referidos alquilo, carbociclo e heterociclo estão, cada, opcionalmente substituídos com 1-3 amino, halogéneo, hidroxilo e haloalquilo;

R₆ em cada circunstância é independentemente hidroxilo, halogéneo, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que os referidos substituintes amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo,

alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, carbociclo e heterociclo estão opcionalmente substituídos com amino, halogéneo, hidroxilo, carbonilo, ou um carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo ou acilo; e

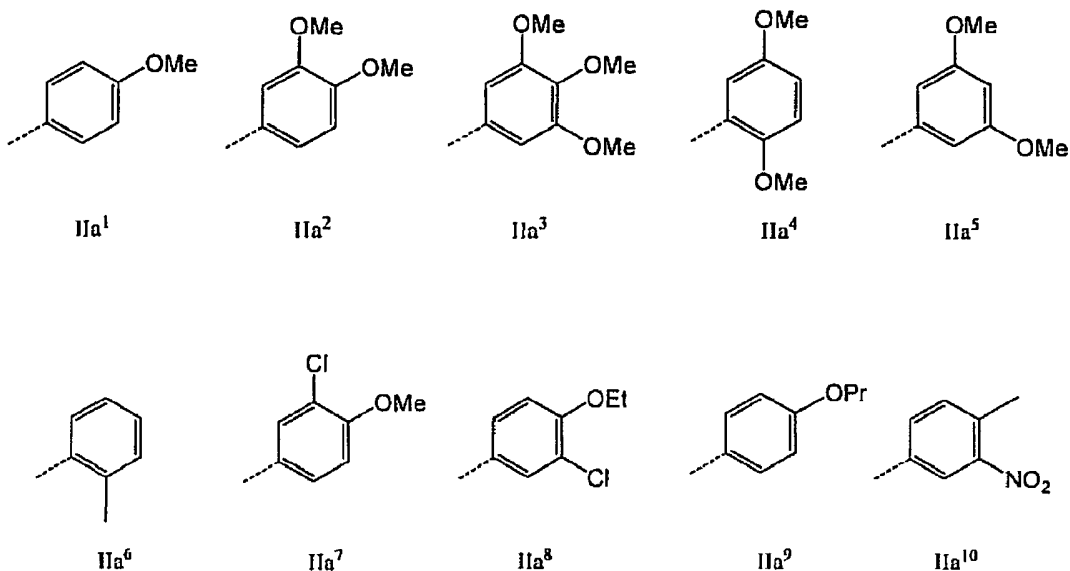
o é 0-3

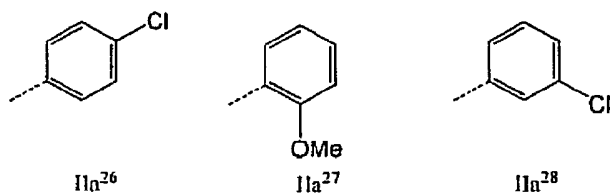
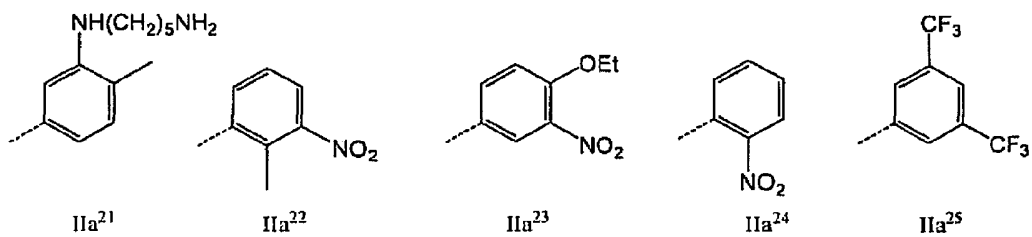
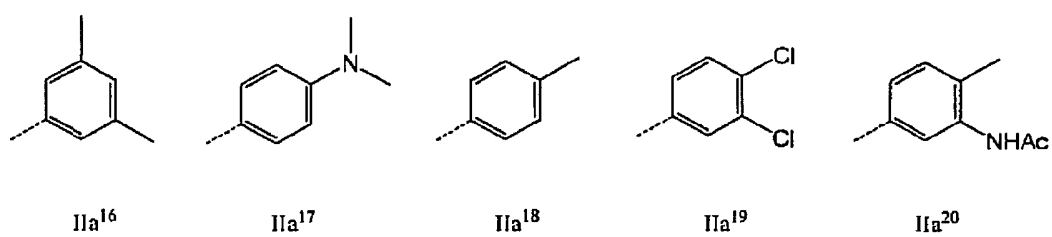
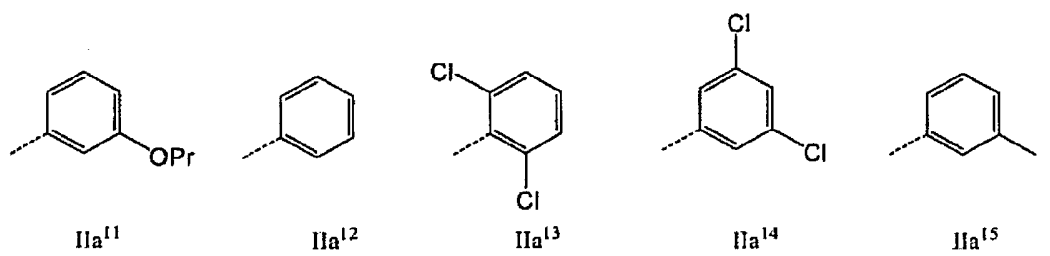
e seus sais e solvatos.

13. Composto da reivindicação 12, em que R_1 é o grupo de fórmula IIa e seus sais e solvatos.

14. Composto da reivindicação 13, em que R_6 é alcoxilo e o é 1 ou 2 e seus sais e solvatos.

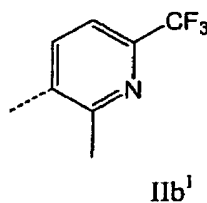
15. Composto da reivindicação 13, em que R_1 é selecionado do grupo de fórmula IIa¹ - IIa²⁸:





e seus sais e solvatos.

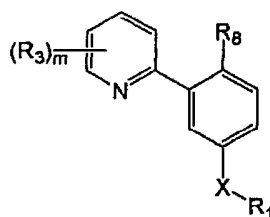
16. Composto da reivindicação 13, em que A é o anel A¹ ou A² e seus sais e solvatos.
17. Composto da reivindicação 13, em que A é o anel A^{2a} e seus sais e solvatos.
18. Composto da reivindicação 13, em que R₃ é Me ou F e seus sais e solvatos.
19. Composto da reivindicação 2, em que m é 0 e seus sais e solvatos.
20. Composto da reivindicação 2, em que X é NR₄C(O) e seus sais e solvatos.
21. Composto da reivindicação 12, em que R₁ é o grupo de fórmula IIb e seus sais e solvatos.
22. Composto da reivindicação 21, em que R₆ é alquilo ou haloalquilo e seus sais e solvatos.
23. Composto da reivindicação 21, em que R₁ é o grupo de fórmula IIb¹



e seus sais e solvatos.

24. Composto da reivindicação 21, em que A é o anel A¹ ou A² e seus sais e solvatos.

25. Composto da reivindicação 21, em que A é o anel A^{2'} e seus sais e solvatos.
26. Composto da reivindicação 21, em que R₃ é H, Me ou F e seus sais e solvatos.
27. Composto da reivindicação 21, em que R₃ é H e seus sais e solvatos.
28. Composto da reivindicação 21, em que X é NR₄C(O) e seus sais e solvatos.
29. Composto de fórmula Ib



Ib

em que

X é alquilenos, NR₄C(O), NR₄C(S), N(C(O)R₁)C(O), NR₄SO, NR₄SO₂, NR₄C(O)NH, NR₄C(S)NH, C(O)NR₄, C(S)NR₄, NR₄PO ou NR₄PO(OH);

R₁ é selecionado do grupo consistindo de alquilo, um carbociclo ou um heterociclo cada um dos quais está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoilo, acilamino, sulfamoilo, sulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que os referidos substituintes amino,

amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoílo, acilamino, sulfamoílo, sulfonamida, carbociclo e heterociclo estão opcionalmente substituídos com halogéneo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, ou um amino, alquilo, alcoxilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo;

R₃ é H ou metilo;

R₄ é H ou alquilo;

m é 0-3;

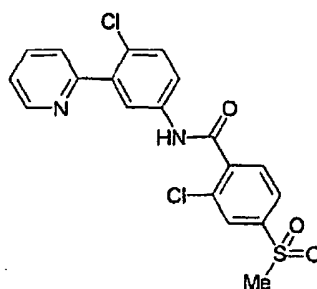
R₈ é halogéneo

e seus sais e solvatos.

30. Composto da reivindicação 29 ou 2 em que X é NR₄C(O) e seus sais e solvatos.

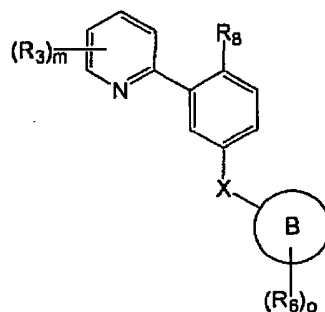
31. Composto da reivindicação 30 em que R₄ é H e seus sais e solvatos.

32. Composto da reivindicação 1 possuindo a fórmula:



e seus sais e solvatos.

33. Composto de fórmula Ib'



Ib'

em que

X é alquilenos, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO ou $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$;

R₃ é halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, um carbociclo ou um heterociclo em que cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, sulfureto de alquilo, sulfinilo, sulfonilo, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, nitro, alquilo, acilo, sulfonilo ou alcoxilo;

R₄ é H ou alquilo;

m é 0-3 ;

e

em que

anel B é um carbociclo ou heterociclo, e cada

R₆ é independentemente hidroxilo, halogéneo, amino, carboxilo, amidino, guanidino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, haloalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoilo, acilamino,

sulfamoílo, sulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que os referidos substituintes amino, amidino, alquilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxilo, alquiltio, carbamoílo, acilamino, sulfamoílo, sulfonamida, carbociclo e heterociclo estão opcionalmente substituídos com, halogéneo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, ou um amino, alquilo, alcoxilo, acilo, sulfonilo, sulfinilo, fosfinato, carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, carboxilo, carbonilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo, alquiltio, sulfonilo, sulfinilo, acilo, um carbociclo ou um heterociclo;

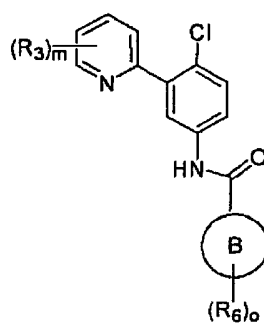
o é 0-3,

R₈ é halogéneo

e seus sais e solvatos

34. Composição compreendendo um composto ou um seu sal ou solvato da reivindicação 1, 29 e 33 e um veículo farmacêuticamente aceitável.
35. Utilização de um composto ou um seu sal ou solvato de qualquer uma das reivindicações 1 a 33 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cancro num mamífero.
36. Utilização da reivindicação 35, em que o referido cancro é carcinoma basocelular, meduloblastoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma das células pequenas do pulmão, carcinoma da mama, rabdomiossarcoma, cancro esofágico, cancro do estômago, cancro do aparelho biliar.

37. Utilização de um composto ou um seu sal ou solvato de qualquer uma das reivindicações 1 a 33 para o fabrico de um medicamento para inibir a angiogénese num mamífero.
38. Utilização de um composto ou um seu sal ou solvato de qualquer uma das reivindicações 1 a 33 para o fabrico de um medicamento para inibir a via de sinalização de hedgehog numa célula.
39. Processo para preparar um composto de fórmula Ib''



Ib''

em que

anel B é um carbociclo ou heterociclo;

R₃ é halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, sulfureto de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, um carbociclo ou um heterociclo em que cada alquilo, acilo, alcoxilo, alcoxycarbonilo, carbamoílo, sulfureto de alquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carbociclo e heterociclo está opcionalmente substituído com hidroxilo, halogéneo, amino, nitro, alquilo, acilo, alquilsulfonilo ou alcoxilo;

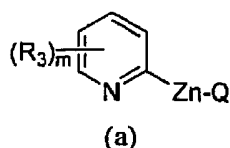
R_6 em cada circunstância é independentemente hidroxilo, halogéneo, amino, carbonilo, nitro, ciano, acilo, alquilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, um carbociclo ou um heterociclo; em que os referidos substituintes amino, alquilo, carbonilo, acilo, sulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, alcoxilo, alquilcarbamoílo, alcanoilamina, alquilsulfamoílo, alquilsulfonamida, carbociclo e heterociclo estão opcionalmente substituídos com amino, halogéneo, hidroxilo, carbonilo, ou um carbociclo ou heterociclo que está opcionalmente substituído com hidroxilo, amino, halogéneo, haloalquilo, alquilo, alcoxilo ou acilo;

o é 0-3; e

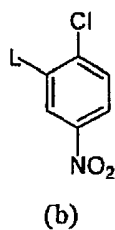
m é 0-3;

compreendendo o referido processo

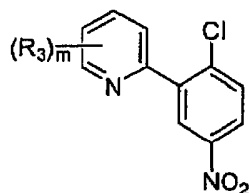
- fazer reagir um composto de fórmula (a)



em que Q é Cl, Br ou I; com um composto de fórmula (b)

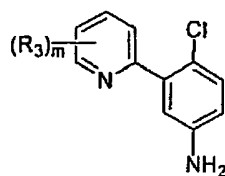


em que L é Br, I ou OTf; para produzir um composto de Fórmula (c);



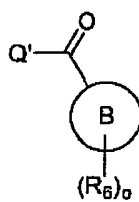
(c)

- redução do referido composto de fórmula (c) para dar um composto de fórmula (d)



(d)

- e fazer reagir o referido composto de fórmula (d) com um composto de fórmula (e)



(e)

em que Q' é halogéneo, OH, OR em que R é um grupo de ativação; para produzir o referido composto de fórmula Ib".