

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 502**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 311/39</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/38</b>	(2006.01)
<b>C07C 323/67</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/79</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/91</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/10</b>	(2006.01)	<b>C07D 333/34</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/30</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/61</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/34</b>	(2006.01)		
<b>C07D 265/36</b>	(2006.01)		
<b>C07D 271/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 277/32</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08863493 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2234993**

54 Título: **Bis-(sulfonilamino) derivados para uso en terapia**

30 Prioridad:

**20.12.2007 US 15287 P**

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

**07.03.2013**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
S-151 85 SODERTALJE, SE**

72 Inventor/es:

**BYLUND, JOHAN;  
EK, MARIA E;  
GRAVENFORS, YLVA;  
HOLENZ, JÖRG;  
MINIDIS, ALEXANDER;  
NORDVALL, GUNNAR;  
SOHN, DANIEL;  
VALLIN, KARL S.A;  
VIKLUND, JENNY y  
VON BERG, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 397 502 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Bis-(sulfonilamino) derivados para uso en terapia

**Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con derivados bis-(sulfonilamino), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

**Antecedentes de la invención**

La modulación del metabolismo de las prostaglandinas está en el centro de las terapias antiinflamatorias actuales. Los inhibidores NSAID y COX-2 bloquean la actividad de las ciclooxigenasas y su capacidad para convertir el ácido araquidónico en la prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). La PGH<sub>2</sub> posteriormente puede ser metabolizada por prostaglandinas sintetas terminales a la PG biológicamente activa correspondiente, específicamente, PGI<sub>2</sub>, tromboxano (Tx) A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, y PGE<sub>2</sub>. Una combinación de enfoques con anticuerpos neutralizantes, farmacológicos y genéticos pone de manifiesto la importancia de la PGE<sub>2</sub> en la inflamación. La conversión de la PGH<sub>2</sub> a la PGE<sub>2</sub> mediante las prostaglandinas E sintetas (PGES) puede, por lo tanto, representar un paso fundamental en la propagación de los estímulos inflamatorios.

La prostaglandina E sintasa-1 microsomal (mPGES-1) es una PGES inducible después de la exposición a los estímulos proinflamatorios. La mPGES-1 es inducida en la periferia y en el SNC por la inflamación y por lo tanto representa un objetivo de los trastornos inflamatorios crónicos y agudos.

La PGE<sub>2</sub> es un prostanoides importante que conduce los procesos inflamatorios. El prostanoides se produce a partir de ácido araquidónico liberado por las Fosfolipasas (PLA). El ácido araquidónico es transformado por la acción de la Prostaglandina H Sintasa (PGH Sintasa, ciclooxigenasa) en PGH<sub>2</sub> la cual es un sustrato para la mPGES-1, que es la enzima terminal que transforma la PGH<sub>2</sub> en la PGE<sub>2</sub> proinflamatoria.

Los NSAID reducen la PGE<sub>2</sub> por inhibición de la ciclooxigenasa, pero al mismo tiempo, reducen otros prostanoides, dando efectos secundarios tal como ulceraciones en el tracto GI. La inhibición de la mPGES-1 da un efecto similar sobre la producción de PGE<sub>2</sub> sin afectar la formación de otros prostanoides, y por lo tanto, un perfil más favorable. Al bloquear la formación de PGE<sub>2</sub> en modelos animales de dolor inflamatorio una respuesta reducida de la inflamación, el dolor y la fiebre ha sido demostrada (ver por ejemplo Kojima y otros, *The Journal of Immunology* 2008, 180, 8361-6, Xu y otros, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008, 326, 754-63).

En el aneurisma aórtico abdominal, la inflamación conduce a la degradación del tejido conectivo y la apoptosis del músculo liso que conduce finalmente a la dilatación y ruptura aórtica. En los animales que carecen de mPGES-1 una lenta progresión de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad han sido demostradas, (ver por ejemplo Wang y otros, *Circulation*, 2008, 117, 1302-1309).

Varias líneas de evidencia indican que la PGE<sub>2</sub> está implicada en el crecimiento maligno. La PGE<sub>2</sub> facilita la progresión del tumor por la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis y por la modulación de la inmunosupresión. En apoyo de una función de la PGE<sub>2</sub> en la carcinogénesis la delección genética de la mPGES-1 en ratones suprime la tumorigénesis intestinal, Nakanishi y otros, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3251-9. En el hombre, la mPGES-1 es también regulada de manera ascendente en cánceres tal como el cáncer colorectal, (ver por ejemplo Scröder *Journal of Lipid Research* 2006, 47, 1071-80).

La miositis es el trastorno muscular crónico caracterizado por la fatiga y la debilidad muscular. Los prostanoides y citoquinas proinflamatorias han estado implicadas en el desarrollo de la miositis. En el tejido del músculo esquelético de los pacientes que sufren de una miositis un aumento de la ciclooxigenasas y la mPGES-1 ha sido demostrado, implicando a la mPGES-1 como un objetivo para el tratamiento de esta afección, (ver por ejemplo Korotkova *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008, 67, 1596-1602).

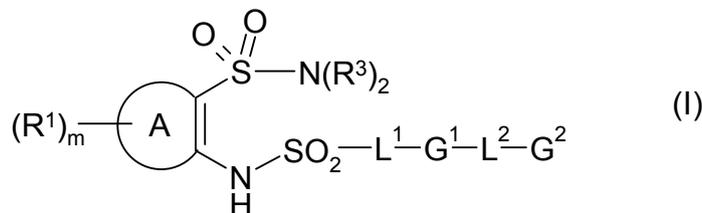
En la aterosclerosis la inflamación de la vasculatura conduce a la formación de ateromas que eventualmente puede progresar al infarto. En los pacientes con aterosclerosis carotídea se ha encontrado un aumento en la mPGES-1 en las regiones de las placas, Gómez-Hernández *Atherosclerosis* 2006, 187, 139-49. En un modelo animal de la aterosclerosis, se encontró que los ratones que carecen del receptor de la mPGES-1 mostraron una aterogénesis retardada y una reducción concomitante en las células espumas derivadas de macrófagos junto con un aumento de las células del músculo liso vascular, (ver por ejemplo Wang *Proceedings of National Academy of Sciences* 2006, 103(39), 14507-12).

WO 03/018536 describe entre otras cosas derivados bis-(sulfonilamino) útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos producidos por la proliferación anormal o inapropiada de las células, tales como el crecimiento de tumores, metástasis tumorales y angiogénesis asociadas, así como también composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y su uso en métodos de tratamiento.

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos que son inhibidores selectivos de la enzima prostaglandina E sintasa-1 microsomal y, por tanto, serían útiles para el tratamiento del dolor y la inflamación en una variedad de enfermedades o afecciones.

## 5 Divulgación de la invención

En un aspecto se divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



10

donde:

A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>heterocicilil o C<sub>5-6</sub>carbocicilil;

15

cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;

20

m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R<sup>3</sup> es hidrógeno; L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-4</sub>alquileo, C<sub>2-4</sub>alquenileo o C<sub>2-4</sub>alquinileo; L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-2</sub>alquileo, -C≡C- o -NHCONH-;

25

G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicilil o C<sub>5-8</sub>heterocicilil;

30

G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicilil o C<sub>5-8</sub>heterocicilil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;

las mitades fenil, heteroaril, carbocicilil o heterocicilil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>heterocicilil o C<sub>5-6</sub>carbocicilil;

35

cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicilil o heterocicilil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>tioalcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NHCO(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

40

R<sup>9</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil;

G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

45

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1-4</sub>alquil;

con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

50

3-[(fenilsulfonyl)amino]piridina-2-sulfonamida;

2-amino-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

4-tert-butil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

55

3-amino-4-hidroxi-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

4-bromo-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

- 4-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 5 4-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 10 4-amino-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[(fenilsulfonyl)amino]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 2-[(4-metilfenil)sulfonyl]amino-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 15 N-(2-sulfamoilfenil)quinolina-8-sulfonamida;
- 4-tert-butil-N-(2-(N-etilsulfamoil)fenil)-2,6-dimetilbencenosulfonamida;
- 2,5-dibromo-N-(2-(N-etilsulfamoil)fenil)bencenosulfonamida;
- 20 metil 4-(5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)-3-sulfamoilbenzoato;
- 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 25 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N-tert-butilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N-metoxi-N-metilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 30 5,7-dimetil-N-(2-sulfamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-2-sulfonamida;
- 6-metil-N-(2-sulfamoilfenil)tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-2-sulfonamida;
- 35 6-cloro-N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-(2-(N-etil-N-metilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 40 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N-etil-N-metilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida; y
- 45 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida.

Como es usado aquí, una mitad C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil es una mitad alquil lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como una mitad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil. Ejemplos de mitades C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil incluyen metil, etil, n-propil, i-propil, n-butyl, s-butyl y t-butyl, pentil y hexil. Para evitar dudas, donde dos mitades alquil estén presentes en un sustituyente, las mitades alquil pueden ser las mismas o diferentes.

Como es usado aquí, un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquileo o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquileo es cualquier mitad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil lineal o ramificada divalente. Grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquileo lineales son grupos metileno, etileno, n-propileno y n-butileno. Grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquileo ramificados incluyen -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-.

Como es usado aquí, una mitad C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencil es una mitad alquil lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono que incluye un doble enlace carbono-carbono. Como es usado aquí, un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencileno es cualquier mitad C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencileno lineal o ramificada divalente que incluye un doble enlace carbono-carbono.

Como es usado aquí, una mitad C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencil es una mitad alquil lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono que incluye un triple enlace carbono-carbono. Como es usado aquí, un grupo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencileno es cualquier mitad C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquencileno lineal o ramificada divalente que incluye un triple enlace carbono-carbono.

Como es usado aquí, un halógeno es cloro, fluoro, bromo o yodo. Un halógeno es típicamente fluoro, cloro o bromo.

65

## ES 2 397 502 T3

- Como es usado aquí, una mitad C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi es dicha mitad C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil unida a un átomo de oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi y etoxi.
- 5 Como es usado aquí, una mitad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tioalcoxi es dicha mitad C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil unida a un átomo de azufre. Ejemplos incluyen metiltio y etiltio.
- 10 Como es usado aquí, una mitad heteroaril de 5 ó 6 miembros es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros monocíclico, que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo 1, 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados de O, S y N. Ejemplos incluyen mitades imidazolil, isoxazolil, pirrolil, tienil, tiazolil, furanil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, oxadiazolil, oxazolil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, pirazolil y triazolil.
- 15 En una realización, una mitad heteroaril de 5 ó 6 miembros es una mitad pirrolil, tienil, furanil, piridil, pirimidinil, oxazolil, tiazolil o pirazolil.
- 20 Como es usado aquí, una mitad heterociclil de 5 a 8 miembros es un anillo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> carbocíclico saturado o no saturado, no aromático monocíclico, en el cual al menos uno, por ejemplo, 1, 2 ó 3, átomos de carbono en el anillo son reemplazados con una mitad seleccionada independientemente de O, S, SO, SO<sub>2</sub> y N y opcionalmente incorporando uno o más grupos (C=O) carbonil. Cuando tal anillo contiene un doble enlace carbono-carbono, este puede como alternativa ser referido como una mitad heterociclenil. Típicamente, una mitad heterociclil es un anillo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> saturado tal como un anillo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> en el cual 1, 2 ó 3 átomos de carbono en el anillo son reemplazados con una mitad seleccionada de O, S, SO<sub>2</sub> y NH y opcionalmente incorporando una o dos mitades CO. Ejemplos incluyen mitades azetidil, pirazolidinil, piperidil, piperidin-2,6-dionil, piperidin-2-onil, perhidroazepinil (hexametileno iminil), piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, S-oxotiomorfolinil, S,S-dioxotiomorfolinil, 1,3-dioxolanil, 1,4-dioxanil, pirrolidinil, imidazolidinil, imidazol-2-onil, pirrolidin-2-onil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, S,S-dioxotetrahidrotienil (tetrametilenosulfonil), ditiolanil, tiazolidinil, oxazolidinil, tetrahidropiranil y pirazolinil.
- 25 En una realización, una mitad heterociclil de 5 a 8 miembros es morfolinil, tetrahidrofuranil o S,S-dioxotetrahidrotienil.
- 30 Para evitar dudas, aunque las definiciones anteriores de los grupos heteroaril y heterociclil se refieren a una mitad "N" la cual puede estar presente en el anillo, como será evidente para un experto químico el átomo de N portará un átomo de hidrógeno (o portará un sustituyente como se definió anteriormente) si está unido a cada uno de los átomos del anillo adyacente a través de un enlace simple.
- 35 Como es usado aquí, una mitad C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> carbociclil es un anillo hidrocarburo saturado o no saturado no aromático monocíclico o policíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.
- 40 En una realización, es un sistema de anillos saturados (es decir una mitad cicloalquil) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos incluyen adamantil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil y cicloheptil y bicicloheptil.
- 45 En una realización, una mitad C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> carbociclil es una mitad adamantil, ciclopentil, ciclohexil o bicicloheptil.
- En otra realización, es una mitad C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquil.
- 50 Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos en los cuales los dos anillos están fusionados juntos incluyen naftil, indanil, quinolil, tetrahydroquinolil, benzofuranil, indolil, isoindolil, indolinil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, benzotienil, indazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzomorfolinil, isoquinolil, cromanil, indenil, 2,3-dihidro-indenil, quinazolil, quinoxalil, isocromanil, tetrahidronaftil, pirido-oxazolil, piridotiazolil, dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil, 1,3-benzodioxinil y 3,4-dihidro-isocromenil.
- 55 En una realización, un sistema de anillos fusionados bicíclicos es una mitad naftil, indanil, indolil, benzofuranil, benzotienil, benzotiazolil, benzomorfolinil, pirido-oxazolil, piridotiazolil o dihidrobenzofuranil.
- Los ejemplos de sistemas de anillos tricíclicos en los cuales los tres anillos están fusionados juntos incluyen xantenil, carbazolil, acridinil, fenotiazinil, fenoxazinil, dibenzofuranil, dibenzotienil, S,S,-dioxodibenzotienil, fluorenil, fenantrenil y antracenil.
- 60 En una realización, un sistema de anillos tricíclicos fusionados es una mitad dibenzofuranil o S,S,-dioxodibenzotienil.
- 65 Para evitar dudas, cuando las mitades fenil, heteroaril, carbociclil o heterociclil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> están fusionadas a uno o dos anillos adicionales, dichos anillos fusionados pueden ser sustituidos en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente.
- En una realización, A es seleccionado de fenil, piridil o tienil; dicho fenil o piridil estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5</sub>-6 carbociclil o C<sub>5</sub>-6 heterociclil. Ejemplos de sistemas de anillos fusionados para A incluyen naftil, indanil, quinolil, tetrahydroquinolil, benzofuranil, indolil, benzotienil, indazolil,

- bencimidazolil, benzotiazolil, indenil, 2,3-dihidro-indenil, tetrahidronaftil, pirido-oxazolil, piridotiazolil, dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil y 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil.
- 5 En una realización, A representa fenil, piridil, tienil o 2,3-dihidro-indenil.
- En otra realización, A es fenil o piridil.
- En otra realización, A es fenil.
- 10 En otra realización, A es piridil.
- En otra realización, A es tienil.
- En otra realización, A es 2,3-dihidro-indenil.
- 15 En una realización, R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, OH, CHO, C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1-4</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- 20 En una realización, R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, CN, OH, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>2-4</sub>alquinil estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- En una realización, R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, CN, OH, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>2-4</sub>alquinil estando opcionalmente sustituido por OH.
- 25 En una realización, G<sup>3</sup> es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol.
- En una realización, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 30 En otra realización, R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1-4</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- En una realización, m representa un número entero 0, 1 ó 2.
- 35 En una realización, m representa un número entero 0 ó 1. En otra realización, m representa un número entero 0.
- En una realización, L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-3</sub>alquilenilo o C<sub>2-3</sub>alquenilenilo.
- 40 En una realización, L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-2</sub>alquilenilo o C<sub>2</sub>alquenilenilo. En otra realización, L<sup>1</sup> representa un enlace directo.
- En una realización, L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCONH- o -C≡C-.
- 45 En una realización, L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-2</sub>alquilenilo o -C≡C-. En otra realización, L<sup>2</sup> representa un enlace directo o -C≡C-. En otra realización, L<sup>2</sup> representa un enlace directo. En otra realización, L<sup>2</sup> representa -C≡C-.
- 50 En una realización, G<sup>1</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros, dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a uno o más anillos independientemente seleccionados de un anillo fenil, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil.
- En una realización, G<sup>1</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil y heteroaril de 5 ó 6 miembros.
- 55 En otra realización, G<sup>1</sup> representa fenil; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil y heteroaril de 5 ó 6 miembros. En otra realización, G<sup>1</sup> representa fenil.
- En una realización, G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil.
- 60 En una realización, G<sup>1</sup> representa fenil, naftil, piridil, tienil, 2,3-dihidro-indenil tetrahidronaftil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil o S,S,-dioxodibenzotienil.

- En una realización, G<sup>2</sup> representa hidrógeno, metil, etil, tert-butil, iso-propil, fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil o dibenzofuranil.
- 5 En una realización, cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>alquil y C<sub>1-6</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- 10 En una realización, cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1</sub>tioalcoxi, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NHCOC(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y C<sub>1</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- 15 En una realización, R<sup>10</sup> es hidrógeno.
- En una realización, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es metil.
- En otra realización, cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil y C<sub>1-6</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.
- 20 En una realización, A es fenil, piridil, tienil o 2,3-dihidro-indenil; R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, CN, OH, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> y OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>2-4</sub>alquinil estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH y C<sub>1-4</sub>alquil;
- 25 m representa un número entero 0, 1 ó 2;
- G<sup>3</sup> es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol;
- 30 R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> representa hidrógeno;
- L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-3</sub>alquilenilo o C<sub>2-3</sub>alquilenilo;
- 35 L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCONH- o -C≡C-;
- G<sup>1</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a uno o más anillos independientemente seleccionados de un anillo fenil, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;
- 40 G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de un anillo fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil y C<sub>5-6</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi o halógeno.
- 45 Cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>1</sub>tioalcoxi, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NHCOC(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y C<sub>1</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>1</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F; R<sup>11</sup> es metil; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es metil.
- 50 En una realización, A es fenil, piridil, tienil o 2,3-dihidro-indenil; R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, CN, OH, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> y OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil o C<sub>2-4</sub>alquinil estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH y C<sub>1-4</sub>alquil;
- 55 m representa un número entero 0, 1 ó 2;
- G<sup>3</sup> es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol;
- R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> representa hidrógeno;
- L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-3</sub>alquilenilo o C<sub>2-3</sub>alquilenilo;
- 60 L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, -NHCONH- o -C≡C-;
- G<sup>1</sup> representa fenil, naftil, piridil, tienil, 2,3-dihidro-indenil tetrahidronaftil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil o S,S,-dioxodibenzotienil;
- 65 G<sup>2</sup> representa hidrógeno, C<sub>1-4</sub>alquil, fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil y dibenzofuranil;

5 cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicilil o heterocicilil en  $G^1$  y  $G^2$  están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH,  $C_{1-4}$ alquil,  $C_{1-4}$ alcoxi,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $-NHCO(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ , y  $C_{1-4}$ alcoxi; dicho  $C_{1-4}$ alquil o  $C_{1-4}$ alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es metil.

10 En una realización A es fenil, piridil o tienil o 2,3-dihidro-indenil;  
 $R^1$  es independientemente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, CN, OH,  $CONR^5R^6$ , metil, 1-butinil, metoxi,  $G^3$ ,  $OG^3$  o  $OCH_2G^3$ ; dicho metil y 1-butinil estando opcionalmente sustituido por OH o metil;

m representa un número entero 0, 1 ó 2;

$G^3$  es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol;

15  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^{10}$  representa hidrógeno;

$L^1$  representa un enlace directo, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, etenileno,

$-C(CH_3)CH-$ ,  $-CHC(CH_3)-$  o  $-CH_2C(CH_2)-$ ;

$L^2$  representa un enlace directo,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-NHCONH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

20  $G^1$  representa fenil, naftil, piridil, tienil, 2,3-dihidro-indenil tetrahidronaftil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil o S,S-dioxodibenzotienil;

$G^2$  representa hidrógeno, metil, etil, tert-butil, iso-propil fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil o dibenzofuranil;

25 cualquier metil, etil, tert-butil, iso-propil fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil o dibenzofuranil en  $G^1$  y  $G^2$  están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de bromo, cloro, fluoro, CN, OH, metil, tert-butil, metiltio,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $-NHCO(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$ , y metoxi; dicho metil, tert-butil o metoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

30  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  es metil.

En una realización, A es fenil o piridil;

35  $R^1$  es independientemente seleccionado de halógeno,  $C_{1-4}$ alquil o  $C_{1-4}$ alcoxi; dicho  $C_{1-4}$ alquil o  $C_{1-4}$ alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F; m representa un número entero 0 ó 1;

cada  $R^3$  representa hidrógeno;

$L^1$  representa un enlace directo;

$L^2$  representa un enlace directo;

40  $G^1$  representa fenil; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil y heteroaril de 5 ó 6 miembros;

45  $G^2$  representa H, fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros,  $C_{5-6}$ carbocicilil o  $C_{5-6}$ heterocicilil; y cualquiera de las mitades fenil o heteroaril en  $G^1$  y  $G^2$  están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,  $C_{1-6}$ alquil y  $C_{1-6}$ alcoxi; dicho  $C_{1-6}$ alquil estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.

En una realización, A es fenil;

50 m representa un número entero 0;

cada  $R^3$  representa hidrógeno;

$L^1$  representa un enlace directo;

$L^2$  representa un enlace directo;

55  $G^1$  representa fenil; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil y heteroaril de 5 ó 6 miembros;

60  $G^2$  representa H, fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros,  $C_{5-6}$ carbocicilil o  $C_{5-6}$ heterocicilil; y cualquiera de las mitades fenil o heteroaril en  $G^1$  y  $G^2$  están opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno,  $C_{1-6}$ alquil y  $C_{1-6}$ alcoxi; dicho  $C_{1-6}$ alquil estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.

En una realización, A es fenil;

65 m representa un número entero 0;

cada  $R^3$  representa hidrógeno;

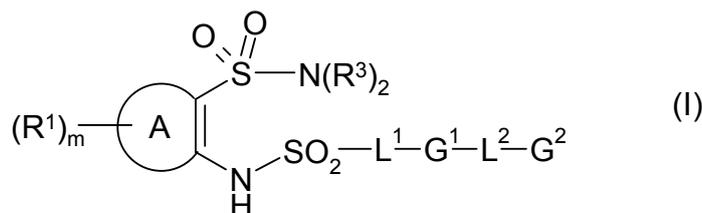
$L^1$  representa un enlace directo;

L<sup>2</sup> representa  $-C\equiv C-$ ;

G<sup>1</sup> representa fenil; opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil y heteroaril de 5 ó 6 miembros;

5 G<sup>2</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno; y cualquiera de las mitades fenil o heteroaril en G<sup>1</sup> es opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C<sub>1-6</sub>alquil y C<sub>1-6</sub>alcoxi; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F.

10 En un aspecto se divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



donde:

15 A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;

20 cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;

m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 cada R<sup>3</sup> es hidrógeno,

L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-4</sub>alquileno, C<sub>2-4</sub>alquenileno o C<sub>2-4</sub>alquinileno;

30 L<sup>2</sup> representa un enlace directo,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ , C<sub>1-2</sub>alquileno,  $-C\equiv C-$  o  $-NHCONH-$ ;

G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil;

35 G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;

40 las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;

45 cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>tioalcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,  $-NHCOC(OH)(CH_3)CF_3$  o  $-CH_2OCH_2CF_2CHF_2$ ; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

R<sup>9</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil;

G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

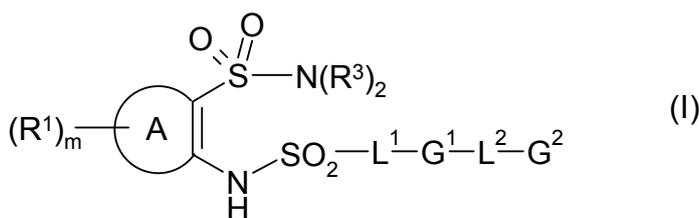
50 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1-4</sub>alquil;

con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

55 3-[(fenilsulfonyl)amino]piridina-2-sulfonamida;

2-amino-N-(2-sulfamoylphenyl)benzenesulfonamida;

- 4-tert-butil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 3-amino-4-hidroxi-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 5 4-bromo-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 4-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 4-metil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 10 4-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 15 4-amino-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-metil-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil 2,2-dimetilpropanoato;  
 2-[(fenilsulfonyl)amino]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;  
 20 2-[[4-metilfenil)sulfonyl]amino]-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida; y  
 N-(2-sulfamoilfenil)quinolina-8-sulfonamida.  
 25 En un aspecto se divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



- 30 donde:
- A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;
- 35 cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;
- 40 m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;
- cada R<sup>3</sup> es hidrógeno,
- L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-4</sub>alquileno, C<sub>2-4</sub>alquenileno o C<sub>2-4</sub>alquinileno;
- 45 L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-6</sub>alquileno, -C≡C- o -NHCONH-;
- G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil;
- G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;
- 50 las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;
- 55 cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

–NHCOC(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1–6</sub>alquil o C<sub>1–6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

R<sup>9</sup> representa C<sub>1–6</sub>alquil;

G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1–4</sub>alquil;

con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

2-amino-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

metil 4-(5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiefeno-2-sulfonamido)-3-sulfamoilbenzoato;

4-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

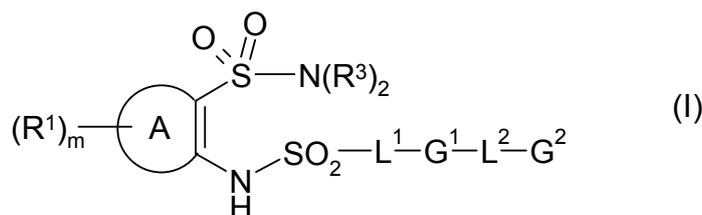
2-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

4-amino-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

N-(2-sulfamoilfenil)quinolina-8-sulfonamida;

para el uso en terapia.

En un aspecto se divulga un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



donde:

A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5–6</sub>carbocicliil o C<sub>5–6</sub>heterocicliil;

cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1–4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1–4</sub>alquil, C<sub>2–4</sub>alquenil, C<sub>2–4</sub>alquinil, C<sub>1–4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1–4</sub>alquil, C<sub>2–4</sub>alquenil, C<sub>2–4</sub>alquinil o C<sub>1–4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1–4</sub>alquil o F;

m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R<sup>3</sup> es hidrógeno,

L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1–4</sub>alquileno, C<sub>2–4</sub>alquenileno o C<sub>2–4</sub>alquinileno;

L<sup>2</sup> representa un enlace directo, –O–, –OCH<sub>2</sub>–, C<sub>1–2</sub>alquileno, –C≡C– o –NHCONH–;

G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3–10</sub>carbocicliil o C<sub>5–8</sub>heterocicliil;

G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1–6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3–10</sub>carbocicliil o C<sub>5–8</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1–6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1–6</sub>alcoxi y halógeno;

las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5–6</sub>carbocicliil o C<sub>5–6</sub>heterocicliil;

cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituidas por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1–6</sub>alquil, C<sub>1–6</sub>alcoxi, C<sub>1–4</sub>tioalcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

–NHCOC(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1–6</sub>alquil o C<sub>1–6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

5 R<sup>9</sup> representa C<sub>1–6</sub>alquil;

G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

10 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1–4</sub>alquil; en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo o dolor neuropático.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

15 2–[2–(4–Benzofuran–2–ilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[2–[4–(2,3–Dihydrobenzofuran–2–il)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

20 2–[[E]–2–(4–Benzofuran–2–ilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–(4–Benzofuran–2–ilfenil)etenil]sulfonilamino]–5–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–(4–Benzofuran–2–ilfenil)etenil]sulfonilamino]–4–fluoro–bencenosulfonamida;

25 2–[[E]–2–(4–Benzofuran–2–ilfenil)etenil]sulfonilamino]–6–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[1–(4–Clorofenil)propan–2–ilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–(1–Fenilpropan–2–ilsulfonilamino)bencenosulfonamida;

30 2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[1–(4–Clorofenil)propan–2–ilsulfonilamino]–4–fluoro–bencenosulfonamida;

35 2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]–4–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]–5–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]–6–fluoro–bencenosulfonamida;

40 2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]–3–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–1–(4–Clorofenil)prop–1–en–2–il]sulfonilamino]–5–metil–bencenosulfonamida;

45 2–[2–[4–(2–Furil)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[2–[4–(Oxolan–2–il)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–[4–(2–Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

50 2–[2–[4–(Difluorometoxi)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–[4–(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]–bencenosulfonamida;

55 2–[2–(4–Clorofenil)etilsulfonilamino]–5–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–(4–Clorofenil)etenil]sulfonilamino]–5–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–(3,4–Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]–4–fluoro–bencenosulfonamida;

60 2–[[E]–2–(3,4–Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]–5–fluoro–bencenosulfonamida;

2–[[E]–2–(3,4–Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]–6–fluoro–bencenosulfonamida;

65 2–[[E]–2–(5–Bromo–2–metoxi–fenil)etenil]sulfonilamino]–4–fluoro–bencenosulfonamida;

- 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;  
 5 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;  
 10 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 15 4-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 5-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-Fluoro-6-[[E]-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 20 4-Fluoro-2-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 5-Fluoro-2-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 25 2-Fluoro-6-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(4-Metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;  
 30 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;  
 35 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(hidroximetil)-bencenosulfonamida;  
 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metilbencenosulfonamida;  
 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(piridin-2-ilmetoxi)bencenosulfonamida;  
 40 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]bencenosulfonamida;  
 2-[2-(2-Cloro-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 45 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 2-Fluoro-6-[[E]-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;  
 50 5-Fluoro-2-[[E]-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 4-Fluoro-2-[[E]-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 55 5-Fluoro-2-[[E]-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 5-Fluoro-2-[[E]-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 2-[[E]-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;  
 60 2-Fluoro-6-[[E]-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 4-Fluoro-2-[[E]-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 65 3-Fluoro-2-[[E]-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

- 3-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 5 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 10 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-3-fluoro-bencenosulfonamida;
- 3-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 15 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Metil-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 20 2-[2-(4-Ciclopentilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[2-(4-tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 25 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-(Fenetilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 30 2-[[[(E)-2-Feniletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(2-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 35 2-[[[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-(2-Fenilpropilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 40 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(2,6-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 2-[[[(E)-2-(4-Metilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(2-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-Naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 50 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)prop-1-enil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 55 2-[2-(4-Clorofenil)prop-2-enilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 60 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 65 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 5 2-[[[(E)-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 5-Metil-2-[[[(E)-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Metil-2-[[[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 10 2-[[[(E)-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 15 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 20 2-[[[(E)-2-(2,6-Difluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-[2-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 25 2-[[[(E)-2-[4-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[(E)-2-(4-Bromofenil) etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 2-[2-(4-Clorofenil)propilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(2-Metoxifenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 35 2-(2-Naftalen-2-iletilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-(2-naftalen-2-iletilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 2-(4-Clorofenil)metilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 40 2-[[3-(2,3-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3,5-Difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(4-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 50 3-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3-Furil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 55 2-[[3-(1H-Indol-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-[3-(Trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- N-(2-Sulfamoilfenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;
- 60 7-Metil-N-(2-sulfamoilfenil)-10-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trieno-3-sulfonamida;
- 2-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 65 2-[[4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxifenil]sulfonilamino]

- bencenosulfonamida;
- N-(2-Sulfamoilfenil)tetralin-2-sulfonamida;
- 5 4-Fenilmetoxi-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[(4-Ciclohexilfenil)sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-Fenil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 10 Amida del ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico (2-sulfamoilfenil);
- N-(2-Sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 15 2-[[3-(2,5-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-Dibenzofuran-4-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-[4-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 20 3-(3-Metoxifenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 3-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 25 2-[[3-(2,3-Dihidrobzofuran-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(2,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 3-(1-Metilindol-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 35 4-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(2,4-Difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Bromo-2-[[3-(3,4-diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 40 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenil-bencenosulfonamida;
- 2,3-Difluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 45 2,3-Difluoro-N-(4-fluoro-2-sulfamoil-fenil)bencenosulfonamida;
- 3-Cloro-2-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2,3-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 50 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 4-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-3-sulfamoil-benzamida;
- 55 5-Metil-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metil-bencenosulfonamida;
- 60 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenoxi-bencenosulfonamida;
- 5-Fenoxi-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 65 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroxi-bencenosulfonamida;

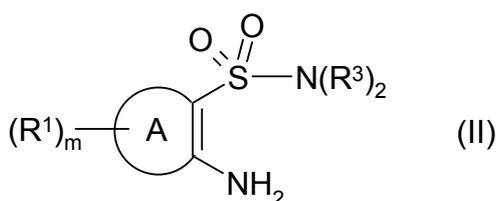
- (2R)-N-[2-Cloro-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]-3,3,3-trifluoro-2-idroxi-2-metil-propanamida;  
 5-Cloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida;
- 5 4,5-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida;  
 3,4-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 10 3-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-[[4-[(2-Cloro 1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 3-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 15 3-(2-Metoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 3-(4-Metilpiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 20 3-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-[[3-(5-Cloropiridin-3-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 3-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 25 3-(6-Dimetilaminopiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-[[3-[3-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 2-[[3-[4-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-[[4-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 35 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;  
 2-[[4-(4-Clorofenoxi)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(4-Clorofenil)-1-[3-metil-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]urea;  
 N-Metil-N'-(2-sulfamoilfenil)dibenzo[b,d]tiofeno-2,8-disulfonamida 5,5-dióxido;
- 40 2,3-Dicloro-N-(4,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-5-(3-idroxi-3-metilbut-1-inil)bencenosulfonamida;
- 45 4-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-cianobencenosulfonamida;
- 50 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-cianobencenosulfonamida;  
 2-(2-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 55 3-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 60 2-(2-(6-(3,3-Dimetilbut-1-inil)piridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 2-(2-(6-(ciclohexiletinil)piridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Bromofenil)etilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;
- 65 (E)-2-(2-(4-Bromofenil)vinilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;

- 3-(2-Metiltiazol-4-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(3-(Trifluorometil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 5 (E)-2-(2-(2-Fluorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2,3-Dicloro-N-(4-cloro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 10 2,3-Dicloro-N-(3,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida;
- 15 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida;
- 5-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida;
- 20 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida;
- 5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 25 4-(3-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)fenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-(4-(Benzofuran-2-il)fenil)etilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;
- 30 4-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- (E)-2-(2-(4-Ciclopentenilfenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 35 (E)-2-(2-(4-(3,3-Dimetilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)-bencenosulfonamida;
- 2-{2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-5-metilbencenosulfonamida;
- 40 2-{2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-5-hidroximetilbencenosulfonamida;
- 2-{2-(4-Ciclopentiletinil-fenil)-etanosulfonilamino}-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- 45 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido 3-{2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-tiofeno-2-sulfónico;
- Amida del ácido 3-[3-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-tiofeno-2-sulfónico;
- 50 (E)-2-(2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-(difluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 55 (E)-2-(2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-isopropoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-(metiltio)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 60 (E)-2-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-etoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 65 2-(2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;

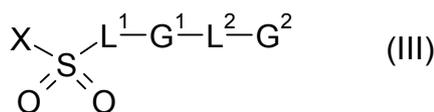
- 2-(2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 2-[2-(2-Hidroxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;  
 5 4-Cloro-2-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 4-Cloro-2-(2-(2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 10 4-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-3,5-difluorobencenosulfonamida;  
 2,3-Dicloro-N-(4-fluoro-5-metoxi-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;  
 15 4-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;  
 5-Cloro-2-(2-(4-clorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida;  
 5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida;  
 20 5-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;  
 6-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;  
 25 5-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;  
 (E)-5-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;  
 (E)-6-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;  
 30 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-N-metil-bencenosulfonamida; y  
 2-(2-(6-((4-(Trifluorometil)fenil)etinil)piridin-3-il)etilsulfonamido)-bencenosulfonamida  
 35 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

La presente invención además proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente el cual comprende,

- 40 (a) reaccionar un compuesto de fórmula (II)

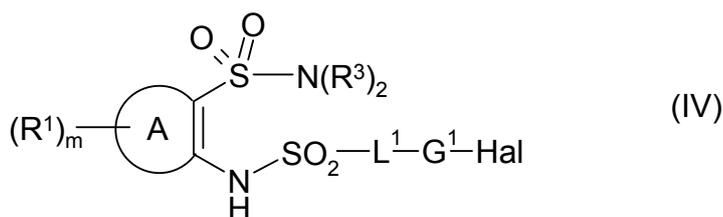


- 45 donde  $R^1$ ,  $R^3$ , A y m son como los definidos en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (III)



donde  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $G^1$  y  $G^2$  son como los definidos en la fórmula (I) y X representa un grupo de salida tal como un halógeno; o

- 50 (b) cuando  $L^2$  representa un enlace directo y  $G^1$  y  $G^2$  son ambas mitades aromáticas, reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



donde Hal representa un átomo de halógeno y  $R^1$ ,  $R^3$ , A, m y  $L^1$  son como los definidos en la fórmula (I), con un nucleófilo  $G^2-M$  donde M representa un grupo organoestánnico o ácido organo borónico;

y opcionalmente después (a) o (b) llevando a cabo uno o más de los siguientes pasos:

- 5
- convertir el compuesto obtenido a un compuesto adicional de la invención
  - formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

10 En el proceso (a), la reacción puede ser convenientemente llevada a cabo en un solvente orgánico tal como acetonitrilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, piridina o N-metilpirrolidinona a una temperatura, por ejemplo, en el rango de  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  hasta el punto de ebullición del solvente. El grupo de salida es un halógeno tal como fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente cloro. Si es necesario o deseado, una base puede ser añadida. En una realización, el solvente es piridina y la anilina es reaccionada con un sulfonil cloruro a temperatura ambiente.

15 En el proceso (b), la reacción puede ser convenientemente llevada a cabo por la reacción con un ácido aril borónico apropiado o un éster aril borónico. La reacción puede ser llevada a cabo usando un catalizador de paladio adecuado tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  junto con un ligando adecuado tal como  $\text{P}(\text{tert-butil})_3$ , 2-(diciclohexilfosfino)bifenil, o 2-(2',6'-dimetoxibifenil)-diciclohexilfosfina, o un catalizador de níquel tal como níquel o carbón o  $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$  junto con trifenilfosfinatrimetasulfonato de sodio y zinc. Una base adecuada tal como una alquil amina, por ejemplo trietilamina, o carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o fluoruro de cesio puede ser usada en la reacción, la cual puede ser realizada en el rango de temperatura de  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+160\text{ }^\circ\text{C}$ , usando un baño de aceite o un horno de microondas, en un solvente o mezcla de solventes adecuados tal como tolueno, tetrahidrofurano, metanol, dimetoxietano/agua, N,N-dimetilformamida o dioxano. El ácido borónico o éster borónico pueden ser formados in situ, por la reacción del aril haluro correspondiente (por ejemplo, el aril bromuro) con un reactivo de alquil litio tal como butillitio para formar una especie de aril litio intermedio, el cual entonces es reaccionado con un compuesto de boro adecuado, por ejemplo, trimetil borato, tributil borato o triisopropil borato.

20 Como alternativa, la reacción puede ser llevada a cabo por la reacción con un alquino apropiado. La reacción puede ser llevada a cabo usando un catalizador de paladio adecuado tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$  o  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$ . La reacción puede ser realizada en presencia de un ligando adecuado tal como Xfos. La reacción puede ser realizada en presencia de un catalizador de cobre adecuado tal como yoduro de cobre(I). Una base adecuada tal como trietilamina, butilamina, diisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina o carbonato de cesio puede ser usada en la reacción, la cual puede ser realizada en el rango de temperatura de  $+20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $+160\text{ }^\circ\text{C}$ , usando un baño de aceite o un horno de microondas, en un solvente adecuado o una mezcla de solventes tal como N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano/agua o dioxano.

35 Procesos específicos para la preparación de compuestos de Fórmula (I) son divulgados dentro de la sección de Ejemplos de la presente descripción. Tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

40 Los materiales de partida necesarios están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando técnicas conocidas. Procesos específicos para la preparación de ciertos materiales de partida claves son divulgados dentro de la sección de Ejemplos de la presente descripción y tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

45 Ciertos productos intermedios son novedosos. Tales productos intermedios novedosos forman otro aspecto de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos a compuestos adicionales de fórmula (I) usando procedimientos estándares.

50 Será apreciado por aquellos expertos en el arte que en el proceso de la presente invención ciertos grupos funcionales tal como grupos hidroxil o amino pueden necesitar ser protegidos por grupos de protección. De esta manera, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la adición y/o eliminación de uno o más grupos de protección.

55 La protección y desprotección de los grupos funcionales es decrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>ra</sup> edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- 5 Como es usado aquí, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio) y metal de tierra alcalino (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas tal como alquil aminas, aralquil aminas y aminas heterocíclicas.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Será entendido que la invención abarca el uso de todos los isómeros ópticos y geométricos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezcla de los mismos incluyendo los racematos. El uso de tautómeros y mezcla de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) y su sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como inhibidores selectivos de la enzima prostaglandina E sintasa-1 microsomal, y pueden por lo tanto ser beneficiosos en el tratamiento o profilaxis del dolor y de afecciones y enfermedades inflamatorias. Además, inhibiendo selectivamente la PGE2 proinflamatoria, se cree que los compuestos de la invención tendrían un potencial reducido para efectos secundarios asociados con la inhibición de otras prostaglandinas mediante fármacos antiinflamatorios no esteroides convencionales, tal como toxicidad gastrointestinal y renal.
- 20 Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, dolor agudo o crónico, dolor neuropático, apnea/SID, curación de heridas, cáncer, neoplasias benignas o malignas, apoplejía, aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer.
- 25 Aún más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, neoplasias benignas o malignas o dolor agudo o crónico.
- 30 De esta manera, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para su uso en terapia.
- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.
- 40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades humanas en las cuales la modulación de la actividad de la prostaglandina E sintasa-1 microsomal es beneficiosa.
- 45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, dolor agudo o crónico, dolor neuropático, apnea/SID, curación de heridas, cáncer, neoplasias benignas o malignas, apoplejía, aterosclerosis o enfermedad de Alzheimer.
- 50 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, neoplasias benignas o malignas o dolor agudo o crónico.
- 55 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para su uso como un medicamento.
- 60 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la modulación de la actividad de la prostaglandina E sintasa-1 microsomal es beneficiosa.
- 65 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, dolor agudo o crónico, dolor neuropático, apnea/SID, curación de heridas, cáncer, neoplasias benignas o malignas, apoplejía, aterosclerosis o enfermedad de Alzheimer. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una

5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, neoplasias benignas o malignas, apnea, muerte infantil repentina (SID), aterosclerosis, cáncer, aneurisma, hipertermia, miositis, enfermedad de Alzheimer o artritis. En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, neoplasias benignas o malignas o dolor agudo o crónico.

10 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deberán ser interpretados en consecuencia.

15 La profilaxis se espera que sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o son de otra manera consideradas que están en riesgo creciente de, las enfermedades o afecciones en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas mediante análisis o pruebas genéticas que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

20 La invención también proporciona un método de tratar, o de reducir el riesgo de, una enfermedad o afección en la cual la modulación de la actividad de la prostaglandina E sintasa-1 microsomal es beneficiosa el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

25 La invención aún proporciona adicionalmente un método de tratar, o de reducir el riesgo de, una afección o enfermedad inflamatoria el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

30 La invención aún proporciona adicionalmente un método de tratar, o de reducir el riesgo de, la osteoartritis, artritis reumatoide, dolor agudo o crónico, dolor neuropático, apnea/SID, curación de heridas, cáncer, apoplejía, aterosclerosis o enfermedad de Alzheimer el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

35 La invención aún proporciona adicionalmente un método de tratar, o de reducir el riesgo de, la osteoartritis, artritis reumatoide o dolor agudo o crónico el cual comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente.

40 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el rango de 0.05 mg/kg a 100 mg/kg.

45 Los compuestos de fórmula(I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser usados por sí mismos pero generalmente serán administrados en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

50 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento por peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, todos lo porcentajes por peso estando basados en la composición total.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

60 La invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador, farmacéuticamente aceptable.

65 Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (por ejemplo, a la piel) en forma de, por ejemplo, cremas, soluciones o suspensiones; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmicamente.

- 5 Para la administración oral el compuesto de la invención puede ser administrado con un adyuvante o un portador, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de la celulosa; un aglomerante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietileno glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se definió aquí anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Como alternativa, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil.
- 10 Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietileno glicol. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto usando los excipientes antes mencionados para las tabletas. También formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden ser rellenadas en las cápsulas de gelatina dura.
- 15 Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, el balance siendo azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propileno glicol. Opcionalmente tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por aquellos expertos en el arte.
- 20 Los compuestos de la invención pueden ser administrados en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.
- 25 Así, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación donde un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto fórmula (I), es administrado concurrentemente, simultáneamente, secuencialmente o separadamente con otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos seleccionados de los siguientes:
- 30 (i) terapias de dolor neuropático incluyendo por ejemplo gabapentina, lidoderm, pregablin y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.
- (ii) terapias de dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.
- 35 (iii) terapias de la migraña incluyendo por ejemplo almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisuride, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos.
- 40 Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención con el rango de dosificación descrito aquí y el(los) compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los rangos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en su(s) referencia(s) de publicación respectiva(s).

45 La presente invención será ahora explicada adicionalmente en referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

### Métodos Generales

50 Todos los solventes usados fueron de grado analítico y solventes anhidros comercialmente disponibles fueron rutinariamente usados para las reacciones. Las reacciones fueron típicamente corridas bajo una atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

55 Los espectros  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR fueron registrados en un Espectrómetro NMR Varian Unity+ 400 equipado con un cabezal de sonda BBO de 5mm con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Varian Gemini 300 equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm, o un espectrómetro NMR Bruker Avance 400 equipado con un cabezal de sonda de flujo inverso dual de 60  $\mu\text{l}$  con gradientes Z, o un Espectrómetro NMR Varian Mercury Plus 400 equipado con una sonda Varian 400 ATB PFG, o un espectrómetro NMR Bruker DPX400 equipado con un cabezal de sonda de 4 núcleos equipado con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker Avance 600 equipado con un cabezal de sonda BBI de 5mm con gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker av400 que opera a 400 MHz  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  equipado con un cabezal de sonda SEI  $^1\text{H}/\text{D}-^{13}\text{C}$  de inyección de flujo de 3mm con Gradientes Z, usando un manipulador líquido BEST 60 215 para la inyección de la muestra, o un espectrómetro NMR Bruker DRX600, que opera a 600 MHz para  $^1\text{H}$ , 150 MHz para  $^{13}\text{C}$ , y 60 MHz para  $^{15}\text{N}$  equipado con un cabezal de sonda TXI de 5mm con Gradientes Z, o equipado con un cabezal de sonda BBO de 5mm con Gradientes Z, o equipado con un cabezal de sonda BBI de 2.5mm con Gradientes Z, o un espectrómetro NMR Bruker Avance III 500MHz, que opera a 500 MHz para  $^1\text{H}$ , 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ , y 50 MHz para  $^{15}\text{N}$  equipado con un cabezal de sonda TXI de 5mm con Gradientes Z o equipado con un cabezal de sonda TCI

criogénicamente enfriado de 5mm con Gradientes Z. A menos que específicamente se señale en los ejemplos, los espectros fueron registrados a 400 MHz para el protón, 376 MHz para el fluoro-19 y 100 MHz para el carbono-13.

5 Las siguientes señales de referencia fueron usadas: la línea media de DMSO- $d_6$   $\delta$  2.50 ( $^1\text{H}$ ),  $\delta$  39.51 ( $^{13}\text{C}$ ); la línea media de  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  3.31 ( $^1\text{H}$ ) o  $\delta$  49.15 ( $^{13}\text{C}$ );  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  7.26 ( $^1\text{H}$ ) y la línea media de  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  77.16 ( $^{13}\text{C}$ ) (a menos que se indique lo contrario). Los espectros NMR son reportados de alto a bajo campo o de bajo a alto campo.

10 Los espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que consiste de un Alliance 2795 (LC), Waters PDA 2996 y un espectrómetro de masa ZQ simple cuadrupolo. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI) operada en un modo de ión positivo o negativo. El voltaje capilar fue de 3 kV y el voltaje del cono fue de 30 V. El espectrómetro de masa fue explorado entre  $m/z$  100–700 con un tiempo de exploración de 0.3s. Las separaciones fueron realizadas en un Water X-Terra MS C8 (3.5  $\mu\text{m}$ , 50 ó 100 mm x 2.1 mm i.d.) o un ACE 3 AQ (100 mm x 2.1 mm i.d.) obtenido de ScantecLab. Las tasas de flujo fueron reguladas a 1.0 ó 0.3 mL/min, respectivamente. La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C. Un gradiente lineal fue aplicado usando un sistema de fase móvil ácida o neutral, comenzando a 100% A (A: 95:5 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :MeCN, o 95:5 8 mM  $\text{HCOOH}$ :MeCN) terminando a 100% B (MeCN).

20 Como alternativa, espectros de masa fueron registrados en un LCMS Waters que consiste de un Módulo de Separaciones Alliance 2690, Detector de Absorbancia Dual 1 Waters 2487 (220 y 254 nm) y un espectrómetro de masa Waters ZQ simple cuadrupolo. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI) operada en un modo positivo o negativo. El voltaje capilar fue 3 kV y voltaje del cono fue 30 V. El espectrómetro de masa fue explorado entre  $m/z$  97–800 con un tiempo de exploración de 0.3 o 0.8 s. Las separaciones fueron realizadas en una Chromolith Performance RP-18e (100 x 4.6 mm). Un gradiente lineal fue aplicado comenzando a 95% A (A: 0.1%  $\text{HCOOH}$  (ac.)) terminando a 100% B (MeCN) en 5 minutos. Tasa de flujo: 2.0 mL/min.

25 Como alternativa, los análisis LC-MS fueron realizados en un sistema LC-MS que consiste de un HPLC Waters 5 Alliance 2795, un detector con arreglo de diodos Waters PDA 2996, un detector Sedex 85 ELS y un espectrómetro de masa ZQ simple cuadrupolo. El espectrómetro de masa fue equipado con una fuente de iones por electrospray (ESI) operada en modo de ión positivo y negativo. El voltaje capilar fue fijado a 3.3 kV y el voltaje del cono a 28 V, respectivamente. El espectrómetro de masa explorado entre  $m/z$  100–800 con un tiempo de exploración de 0.3 s. El detector con arreglo de diodos 10 explorado desde 200–400 nm. La temperatura del detector ELS fue ajustada a 40 °C y la presión fue fijada a 1.9 bar. La separación fue realizada en una Gemini C18, 3.0 mm x 50 mm, 3  $\mu\text{m}$ , (Phenomenex) corrida a una tasa de flujo de 1 mL/min. Un gradiente lineal fue aplicado comenzando a 100% A (A: 10mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en 5%  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) terminando a 100% B (B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) en 4.0 min seguido por 100 % B hasta 5.5 min. La temperatura del horno de columna fue fijada a 40 °C.

40 Como alternativa, los análisis LC-MS fueron realizados en un LC-MS que consiste de un gestor de muestras Waters 2777C, una bomba binaria Waters 1525  $\mu$ , un horno de columna Waters 1500, un espectrómetro de masa Waters ZQ simple cuadrupolo, un detector con arreglo de diodos Waters PDA2996 y un detector ELS Sedex 85. El espectrómetro de masa fue configurado con una fuente de iones de ionización química a presión atmosférica (APCI) 20 la cual fue equipada además con un dispositivo de fotoionización a presión atmosférica (APPI). El espectrómetro de masa fue explorado en el modo positivo, cambiando entre el modo APCI y APPI. El rango de masa fue fijado a  $m/z$  100–800 usando un tiempo de exploración de 0.1 s. El reflector de APPI y la corona de APCI fueron fijados a 0.58 kV y 0.70  $\mu\text{A}$ , respectivamente. Además, la temperatura de desolvatación (350°C), gas de desolvatación (450 L/Hr) y gas del cono (0 L/Hr) fueron constantes para ambos modos APCI y APPI. La separación fue realizada usando una columna Gemini C18, 3.0 mm x 50 mm, 3  $\mu\text{m}$ , (Phenomenex) y corrida a una tasa de flujo de 0.8 ml/min. Un gradiente lineal fue usado comenzando a 100 % A (A: 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en 5% MeOH) y terminando a 100% B (MeOH) en 4.0 min seguido por 100 % B hasta 5.5 min. La temperatura del horno de columna fue fijada a 55 °C.

50 La irradiación por microondas fue realizada en una cavidad del microondas Creator™, Initiator™ o Smith Synthesizer™ de modo simple produciendo irradiación continua a 2450 MHz.

55 Los análisis HPLC fueron realizados en un sistema Agilent HP1000 que consiste de un Desgasificador a Micro Vacío G1379A, una bomba binaria G1312A, un automuestreador de placa de Pocillos G1367A, un Compartimiento de Columna Termostataado G1316A y un Detector con Arreglo de Diodos G1315B. Columna: X-Terra MS, Waters, 3.0 x 100 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ . La temperatura de la columna fue fijada a 40 °C y la tasa de flujo a 1.0 ml/min. El detector con arreglo de diodos fue explorado desde 210–300 nm, la amplitud del paso y del Pico fueron establecidos a 2 nm y 0.05 min, respectivamente. Un gradiente lineal fue aplicado, comenzando a 100 % A (A: 95:5 10 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :MeCN) y terminando a 100% B (B: MeCN), en 4 min.

60 Como alternativa, los análisis HPLC fueron realizados en un HPG Gynkotek P580 que consiste de una bomba de gradiente con un detector UV-vis Gynkotek UVD 170S equipado con una columna Chromolith Performance RP (C18, 100 mm x 4.6 mm). La temperatura de la columna fue fijada a 25 °C. Un gradiente lineal fue aplicado usando MeCN/0.1 ácido trifluoroacético en agua MilliQ, corrida desde 10% a 100% MeCN en 5 minutos. Tasa de flujo: 3 ml/min.

65

La cromatografía en capa delgada (TLC) fue realizada en placas TLC de Merck (Gel de sílice 60 F<sub>254</sub>) y la UV visualizó las manchas. La cromatografía fue realizada en un Combi Flash<sup>®</sup> Companion<sup>™</sup> usando columnas de fase normal RediSep<sup>™</sup> o usando Gel de sílice 60 de Merck (0.040–0.063 mm). Solventes típicos usados para la cromatografía fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, heptano/etil acetato, cloroformo/metanol/amoniaco (ac.) y diclorometano/metanol/ NH<sub>3</sub> (ac.). Columnas de intercambio de iones SCX fueron realizadas en columnas Isolute<sup>®</sup>. La cromatografía a través de columnas de intercambio de iones fueron típicamente realizadas en solventes tal como metanol.

La cromatografía preparativa fue corrida en una HPLC de autopurificación Waters con un detector de arreglo de diodos. Columna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 10 μm. Gradientes estrechos con MeCN/(95:5 0.1M NH<sub>4</sub>OAc:MeCN) fueron usados a una tasa de flujo de 20 ml/min. Como alternativa, la purificación fue lograda en una HPLC semi preparativa Shimadzu LC-8A con un detector UV-vis Shimadzu SPD-10A equipado con una columna Waters Symmetry<sup>®</sup> (C18, 5 μm, 100 mm x 19 mm). Gradientes estrechos con MeCN/0.1% ácido trifluoroacético en Agua MilliQ fueron usados a una tasa de flujo de 10 ml/min.

Como alternativa, la cromatografía preparativa fue corrida en un sistema Waters FractionLynx con un Colector de Fracción Automatizado combinado con Automuestreador (Waters 2767), Bomba de Gradiente (Waters 2525), Interruptor de Columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna; XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8 10 μm OBD<sup>™</sup> 19 x 300 mm, con columna de protección; Cartucho XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8 10 μm 19 x 10 mm. Un gradiente desde 100% A (95% 0.1M NH<sub>4</sub>OAc en agua MilliQ y 5% MeCN) a 100% B (100% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una tasa de flujo de 20 mL/min. El PDA fue explorado desde 210–350 nm. Un disparo UV determinó la colección de la fracción.

Como alternativa, la cromatografía preparativa fue corrida en un sistema Waters FractionLynx con un Colector de Fracción Automatizado combinado con Automuestreador (Waters 2767), Bomba de Gradiente (Waters 2425), Bomba de Relleno (Waters 515), Separador Pasivo Waters, Interruptor de Columna (Waters SFO), PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna; XBridge<sup>™</sup> Prep C8 5 μm OBD<sup>™</sup> 19 x 250 mm, con columna de protección; Cartucho XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8 10 μm 19 x 10 mm. Un gradiente desde dentro de 100% A (95% 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc en agua MilliQ y 5% MeCN) a 100% B (100% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una tasa de flujo de 20 mL/min. El PDA fue explorado desde 210–350 nm. El espectrómetro de masa ZQ fue corrido con ESI en modo positivo o negativo. El Voltaje Capilar fue 3kV y el Voltaje del Cono fue 30V. El disparo, UV y señal mS mezclados, determinaron la colección de la fracción.

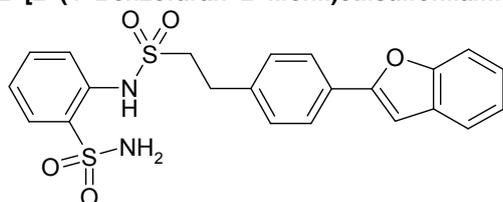
Cuba-H (<http://thalesnano.com/H-Cube>) es un sistema para hidrogenación bajo condiciones de flujo continuo (ajustes típicos usados fueron llena de hidrógeno, flujo 1ml/min, etil acetato/metanol 1:1 como eluente, 50 °C).

La denominación fue hecha con CambridgeSoft MedChem ELN v2.1, ChemDraw Ultra 7.0 o ACDName

Abreviaturas:

DCM	diclorometano
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención

#### Ejemplo 1 2-[2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida



2-[[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida (Ejemplo 3, 43 mg, 95 μmol) fue disuelta en etil acetato (5 ml) y sometida a la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno. 10 % Pd/C). El material obtenido fue purificado

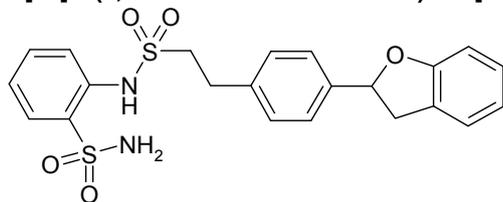
por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (12 mg, 28%) como un sólido blanco. El compuesto del Ejemplo 2 fue también obtenido.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.94 (dd, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 3H), 7.53 – 7.60 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.18 – 7.29 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 3.50 – 3.58 (m, 2H), 3.09 – 3.17 (m, 2H);

ESMS:  $m/z$  [M+1] 457.0, [M–1] 455.0.

### Ejemplo 2

#### 2-[2-[4-(2,3-Dihydrobenzofuran-2-il)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida



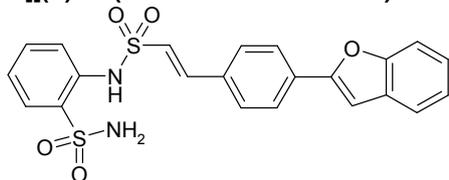
10 El compuesto del título fue obtenido de la síntesis del Ejemplo 1 como un sólido blanco (12 mg, 28%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.93 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.55 (td, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.14 – 7.20 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.46 – 3.53 (m, 2H), 3.03 – 3.12 (m, 3H);

ESMS:  $m/z$  [M+1] 458.9, [M–1] 456.9.

### Ejemplo 3

#### 2-[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida



2-Aminobencenosulfonamida (38 mg, 0.22 mmol) fue disuelta en piridina (2 ml), (E)-2-(4-benzofuran-2-ilfenil)etenosulfonil cloruro (70 mg, 0.22 mmol) fue añadido y la mezcla agitada durante 2h. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (46 mg, 46%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.87 – 7.93 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.50 – 7.58 (m, 3H), 7.31 (td, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H); ESMS:  $m/z$  [M+1] 454.7, [M–1] 452.8.

#### 25 a) (E)-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenosulfonil cloruro

Sulfurilcloruro (0.21 mL, 2.6 mmol) fue añadido a una solución de trifetilfosfina (0.68 g, 2.5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a 0 °C. El baño de hielo fue luego eliminado y ácido (E)-2-(4-benzofuran-2-ilfenil)etenosulfónico (0.38 g, 1.18 mmol) fue añadido y la mezcla resultante fue agitada durante 6h a TA. Una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutil amonio fue añadido y la reacción fue agitada durante unas 12h adicionales. La mezcla fue luego filtrada y el filtrado fue concentrado *al vacío* y el producto fue purificado por cromatografía de columna eluyendo con 20% EtOAc/hexanos para dar el producto como un sólido amarillo (0.27 g, 73%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.95 – 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.63 – 7.70 (m, 3H), 7.56 – 7.59 (m, 1H), 7.37 (ddd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.27 – 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, 1H).

#### 35 b) Ácido (E)-2-(4-benzofuran-2-ilfenil)etenosulfónico

1-Bromo-4-[(E)-2-etoxisulfoniletetil]benceno (1.0 g, 3.4 mmol) y ácido benzofuran-2-borónico (0.61 g, 3.7 mmol) fueron disueltos en DMF (20 mL). Carbonato de sodio (2M, 10 mL) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (200 mg, 0.17 mmol) fueron añadidos y la mezcla resultante fue agitada bajo argón a 90 °C durante 12h. Se añadió agua a la mezcla y el precipitado resultante fue recogido, lavado con agua y secado para dar el producto como una sal de sodio la cual fue usada en el próximo paso sin purificación adicional (0.38 g, 35%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.89 (d, 2H), 7.59 – 7.69 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.27 (td, 1H), 6.95 (s, 2H);

ESMS:  $m/z$  [M–1] 298.9.

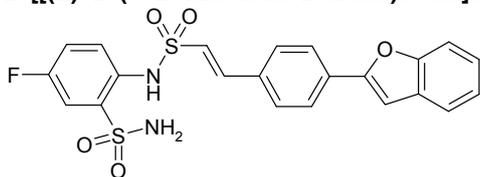
#### 45 c) 1-Bromo-4-[(E)-2-etoxisulfoniletetil]benceno

n-Butillitio (59.0 mL, solución 1.6M en hexanos) fue añadido en forma de gotas durante 25 min a una solución de etilmetanosulfonato (9.1 mL, 86 mmol) en THF (200 mL) a –78 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min luego dietil clorofosfato (7.2 ml, 50 mmol) fue añadido en forma de gotas. La solución fue agitada a –78 °C durante 30 min, se dejó calentar hasta 0 °C y luego enfriada hasta –78 °C nuevamente. 4-Bromobenzaldehído (9.2 g, 50 mmol) en THF (50 mL) fue luego añadido en forma de gotas durante 15 minutos y la mezcla resultante se dejó luego alcanzar lentamente la TA y agitada durante la noche. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla y la reacción fue concentrada *al vacío*. El residuo fue extraído con dietil éter y los extractos combinados orgánicos fueron lavados con cloruro de sodio saturado acuoso, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación por

cromatografía de columna, usando 15% etil acetato/hexanos como el eluyente, proporcionó el compuesto del título (9.3 g, 64%).

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.58 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).

5 **Ejemplo 4**  
**2-[[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

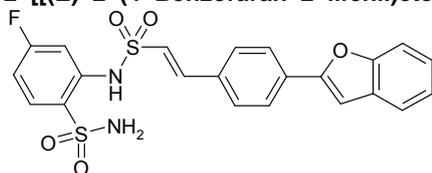


El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 3 para dar 23 mg, 44%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.91 (d, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.58 – 7.66 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.16 (d, 1H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 470.6.

**Ejemplo 5**  
**2-[[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

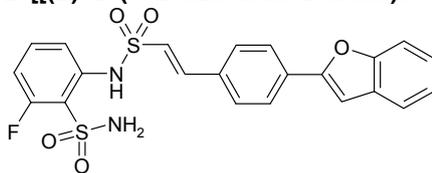


15 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 3 para dar 31 mg, 16%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.88 – 7.96 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 – 7.34 (m, 2H), 7.21 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.88 – 6.99 (m, 1H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 471.1.

20 **Ejemplo 6**  
**2-[[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**

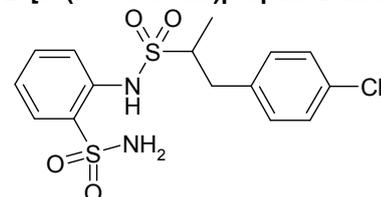


25 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 3 para dar 39 mg, 19%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.92 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 – 7.56 (m, 3H), 7.32 (td, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.94 – 7.04 (m, 1H);

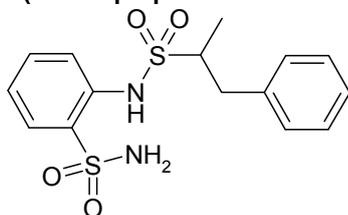
ESMS:  $m/z$  [M+1] 473.0, [M-1] 471.0.

30 **Ejemplo 7**  
**2-[1-(4-Clorofenil)propan-2-il]sulfonilamino]bencenosulfonamida**



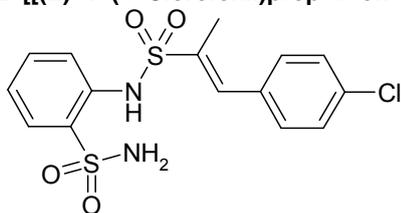
35 2-[[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]bencenosulfonamida (100 mg, 0.26 mmol) fue disuelta en etil acetato (3 ml) y sometida a la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno. 10 % Pd/C, 3 corridas). El material obtenido fue purificado por HPLC preparativa (columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (38 mg, 38%). El compuesto del Ejemplo 8 fue también obtenido.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.94 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.19 – 7.30 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 3.50 – 3.63 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 1.24 (d, 3H); ESMS:  $m/z$  [M-1] 385.1, 387.0.

**Ejemplo 8****2-(1-Fenilpropan-2-ilsulfonilamino)benzenosulfonamida**

El compuesto del título (12 mg, 12%) fue obtenido de la síntesis del Ejemplo 7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.94 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.16 – 7.30 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 3.49 – 3.61 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.68 (dd, 1H), 1.23 (d, 3H); ESMS: *m/z* [M–1] 353.

**Ejemplo 9****2-[(E)-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]benzenosulfonamida**

2-Aminobenzenosulfonamida (61 mg, 0.35 mmol) fue disuelta en piridina (2 ml) y (E)-2-(4-benzofuran-2-ilfenil)etenosulfonil cloruro (70 mg, 0.22 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante 2h. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (46 mg, 46%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.14 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.54 – 7.63 (m, 3H), 7.49 (s, 4H), 7.21 – 7.31 (m, 1H), 2.13 (d, 3H); ESMS: *m/z* [M+1] 386.9, 388.9, [M–1] 385.0, 387.0.

**a) (E)-1-(4-Clorofenil)prop-1-eno-2-sulfonil cloruro**

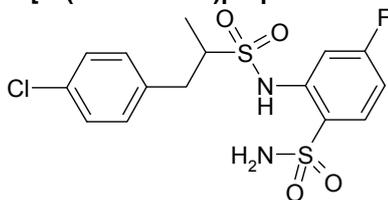
Yoduro de tetrabutilamonio (7.0 g, 19.0 mmol) fue añadido a una solución de 1-cloro-4-[(E)-2-etoxisulfonilprop-1-enil]benceno (4.5 g, 17.3 mmol) en acetona (40 mL) a TA. La mezcla fue calentada hasta el reflujo y agitada durante la noche, luego enfriada hasta TA y concentrada *al vacío*. El residuo fue tomado en DCM luego lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado *al vacío* para dar el compuesto del título como la sal de tetrabutilamonio la cual fue usada en el próximo paso sin purificación adicional. Sulfuril cloruro (3.1 mL, 38.0 mmol) fue añadido a una solución de trifetilfosfina (9.73 g, 37.2 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C. El baño de hielo fue luego eliminado y la reacción fue agitada durante 15 min. La sal del ácido (E)-1-(4-clorofenil)prop-1-eno-2-sulfónico cruda (17.3 mmol) disuelta en DCM (40 mL) fue luego añadida durante 15 min y la mezcla resultante fue agitada durante 2h a RT. La reacción fue concentrada *al vacío* y el producto fue purificado por cromatografía de columna usando 10% EtOAc/hexanos como el eluyente para dar el producto (3.3 g, 77%) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.71 (br. s., 1H), 7.45 – 7.49 (m, 2H), 7.38 – 7.43 (m, 2H), 2.48 (d, 3H).

**b) 1-Cloro-4-[(E)-2-etoxisulfonilprop-1-enil]benceno**

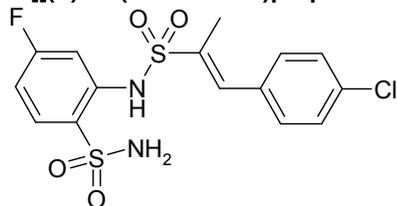
*n*-Butilitio (35.0 mL, 1.6M solución en hexanos) fue añadido en forma de gotas durante 25 min a una solución de etil etanosulfonato (6.9 g, 50 mmol) (Synth. Comm. 1985, 15, 1057) en THF (100 mL) a –78 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 min luego dietil clorofosfato (4.35 ml, 30 mmol) fue añadido en forma de gotas. La solución fue agitada a –78 °C durante 30 min, se dejó calentar hasta 0 °C y luego enfriada hasta –78 °C nuevamente. 4-Clorobenzaldehído (4.2 g, 30 mmol) en THF (30 mL) fue luego añadido en forma de gotas durante 15 minutos y la mezcla resultante fue agitada durante 1h a –78 °C y luego se dejó alcanzar lentamente la TA. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla y la mezcla fue concentrada *al vacío*. El residuo fue extraído con dietil éter y los extractos combinados orgánicos fueron lavados con cloruro de sodio saturado acuoso, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 10% etil acetato/hexanos hasta 15% etil acetato/hexanos como eluyente, proporcionó el compuesto del título (4.5 g, 58%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.56 (br. s., 1H), 7.40 – 7.45 (m, 2H), 7.32 – 7.38 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 2.27 (d, 3H), 1.41 (t, 3H).

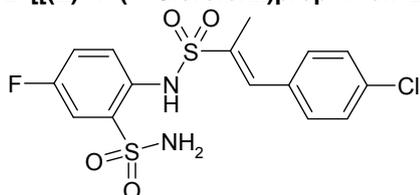
**Ejemplo 10****2-[1-(4-Clorofenil)propan-2-ilsulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

5 2-[[*(E)*-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida (60 mg, 0.15 mmol) fue disuelta en etil acetato (3 mL) y la mezcla fue sometida a reducción usando el instrumento de la cuba-H. La mezcla de reacción fue eluida a través del cartucho de Pd / C (10%) usándolo lleno de hidrógeno (1 atm) a 1 ml / min. La mezcla fue sometida a la cuba-H una vez más usando las mismas condiciones. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (25 mg, 38%).

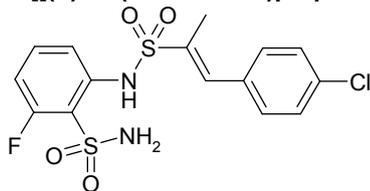
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.87 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (dd, 2H), 6.74 (ddd, 1H), 3.37 – 3.48 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H), 1.22 (d, 3H);  
ESMS: *m/z* [M-1] 470.0, 472.1.

**Ejemplo 11****2-[[*(E)*-1-(4-clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

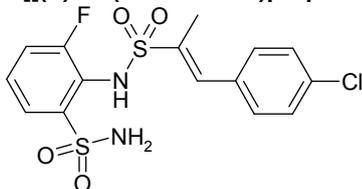
15 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 9 para dar 78 mg, 55%.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.95 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 – 7.49 (m, 5H), 6.97 (t, 1H), 2.19 (d, 3H);  
ESMS: *m/z* [M-1] 402.9, 404.8.

**Ejemplo 12****2-[[*(E)*-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

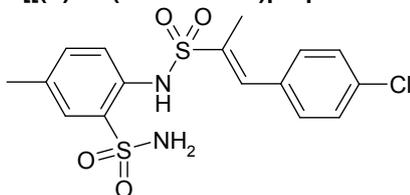
20 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 9 para dar 35 mg, 71%.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.74 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.54 (br s., 1H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 7.35 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 2.19 (d, 3H);  
ESMS: *m/z* [M-1] 402.9, 404.8.

**Ejemplo 13****2-[[*(E)*-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**

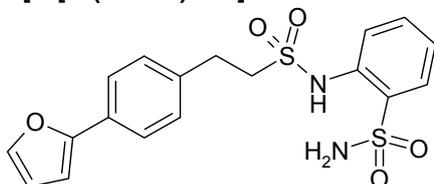
30 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 9 para dar 33 mg, 69%.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.56 (br s, 1H), 7.47 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 2H), 6.95 – 7.04 (m, 1H), 2.18 (d, 3H);  
ESMS: *m/z* [M+1] 404.9, 406.9, [M-1] 402.9, 404.8.

**Ejemplo 14****2-[[*(E)*-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-3-fluorobencenosulfonamida**

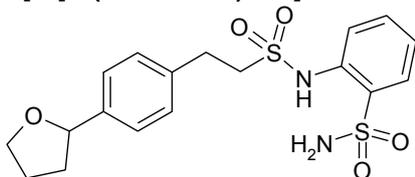
5 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 9 para dar 10 mg, 20%.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.74 – 7.87 (m, 1H), 7.34 – 7.49 (m, 7H), 2.37 (d, 3H); ESMS:  $m/z$  [M–1] 402.5, 404.7.

**Ejemplo 15****2-[[*(E)*-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-5-metilbencenosulfonamida**

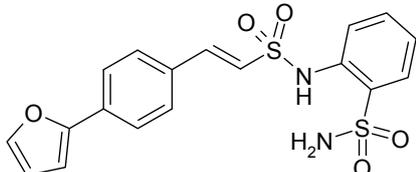
10 El compuesto fue sintetizado usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 9 para dar 35 mg, 73%.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.72 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.31 – 7.37 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (d, 3H);  
 ESMS:  $m/z$  [M+1] 398.8, 400.8, [M–1] 400.9, 402.8.

**Ejemplo 16****2-[2-[4-(2-Furil)fenil]etil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

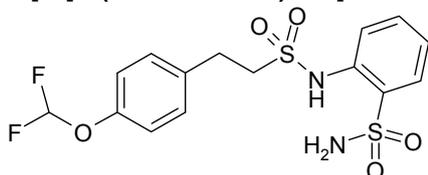
20 2-[[*(E)*-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida (Ejemplo 18) (140 mg, 0.35 mmol) fue disuelta en etil acetato (1.5 mL) y metanol (1.5 mL) y la mezcla fue sometida a reducción usando el instrumento de la cuba-H. La mezcla de reacción fue eluida a través del cartucho Pd/C (10%) usándolo lleno de hidrógeno (1 atm) a 0.5 ml / min. El solvente fue luego eliminado y el material crudo fue purificado en HPLC semipreparativa usando una columna X-Terra para dar el compuesto del título (18 mg, 13%) como un sólido blanco. El compuesto del Ejemplo 17 fue también obtenido.  
 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.95 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.53 – 7.61 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.46 – 3.56 (m, 2H), 3.03 – 3.12 (m, 2H);  
 ESMS:  $m/z$  [M–1] 404.8.

**Ejemplo 17****2-[2-[4-(Oxolan-2-il)fenil]etil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

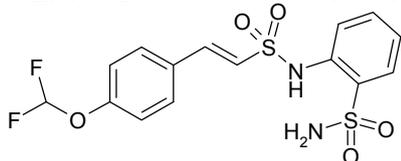
30 El compuesto del título fue obtenido de la síntesis del Ejemplo 17 como un sólido blanco (7 mg, 5%).  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.93 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (td, 1H), 7.18 – 7.27 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 4.80 (t, 1H), 4.05 (dt, 1H), 3.85 – 3.92 (m, 1H), 3.44 – 3.51 (m, 2H), 3.03 – 3.09 (m, 2H), 2.24 – 2.33 (m, 1H), 1.96 – 2.05 (m, 2H), 1.62 – 1.80 (m, 1H);  
 35 ESMS:  $m/z$  [M–1] 409.0.

**Ejemplo 18****2-[[*(E)*-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

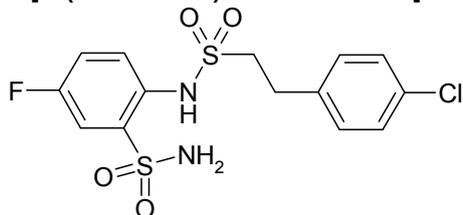
- 5 2-Aminobencenosulfonamida (61 mg, 0.35 mmol) fue disuelta en piridina (2.5 mL) y (*E*)-2-[4-(2-furil)fenil]etenosulfonil cloruro (ver el Procedimiento general para la síntesis de estirenil sulfonil cloruros) (95 mg, 0.35 mmol) fue añadido. La reacción fue agitada a TA durante la noche. El solvente fue eliminado, el residuo fue particionado entre agua y etil acetato, se hizo ácido (HCl) y la mezcla fue extraída dos veces con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, tratadas con salmuera, secadas (MgSO<sub>4</sub>), y evaporadas para dar el compuesto del título (140 mg, 98%).
- 10 MS *m/z* M-H 403, M+H 405; Tr 3.12 min (Sistema: columna Gemini 3  $\mu$  C18, 50 x 3.0 mm, 10 mM acetato de amonio con 5% acetonitrilo / acetonitrilo 0 – 100% durante 6 min, 1 mL / min).

**Ejemplo 19****2-[2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

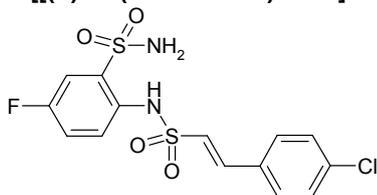
- 15 El compuesto del título (57 mg, 42%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 16.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.95 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.24 – 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 3.46 – 3.55 (m, 2H), 3.02 – 3.12 (m, 2H);
- 20 ESMS: *m/z* [M-1] 404.8.

**Ejemplo 20****2-[[*(E)*-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

- 25 El compuesto del título (135 mg, 94%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 18.
- MS *m/z* M-H 403, M+H 405; Tr 3.12 min (Sistema: columna Gemini 3  $\mu$  C18, 50 x 3.0 mm, 10 mM acetato de amonio con 5% acetonitrilo / acetonitrilo 0 – 100% durante 6 min, 1 mL / min).

**Ejemplo 21****2-[2-(4-Clorofenil)etil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

- 35 El compuesto del título (74 mg, 36%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 16.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.77 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.21 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.22 (m, 2H), 3.45 – 3.54 (m, 2H), 3.00 – 3.10 (m, 2H);
- ESMS: *m/z* [M-1] 391.1, 393.1

**Ejemplo 22****2-[[*(E)*-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

El compuesto del título (210 mg, 90%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 18.

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}-d_3$ )  $\delta$  ppm 7.66 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.51 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 – 7.44 (m, 2H), 7.31 (ddd, 1H), 7.04 (d, 1H);  
ESMS:  $m/z$  [M–1] 389.0.

**Procedimiento general para los Ejemplos 23 – 43:**

10

Soluciones madres:

Las anilinas (800  $\mu\text{mol}$ ) fueron disueltas en piridina (2 ml).

15

Los sulfonil cloruros (preparados de acuerdo al Procedimiento general para la síntesis de estirenil sulfonil cloruros) (1.2 mmol) fueron disueltos en piridina (6 ml).

Reacción: (24 reacciones)

20

La solución madre de las anilinas (500  $\mu\text{l}$ , 200  $\mu\text{mol}$ ) fue mezclada con las soluciones madres de los sulfonil cloruros (1.0 ml, 200  $\mu\text{l}$ ) en 24 pocillos y la reacción se puso en un agitador durante la noche. El solvente fue eliminado (centrífuga) y la cromatografía preparativa fue corrida en un sistema Waters FractionLynx Colector de Fracción Automatizado combinado con Automuestreador (Waters 2767), Bomba de Gradiente (Waters 2525), Bomba de Regeneración (Waters 600), Bomba de Relleno (Waters 515), Separador Activo Waters, Interruptor de Columna (Waters CFO), PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna; XBridge<sup>TM</sup> Prep C8 5  $\mu\text{m}$  OBD<sup>TM</sup> 19 x 100 mm, con columna de protección; Cartucho XTerra<sup>®</sup> Prep MS C8 10  $\mu\text{m}$  19 x 10 mm. Un gradiente desde 100% A (95% 0.1 M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en agua MilliQ y 5% MeCN) a 100% B (100% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una tasa de flujo de 20 mL/min. El PDA fue explorado desde 210–350 nm. El espectrómetro de masa ZQ fue corrido con ESI en modo positivo. El Voltaje Capilar fue 3kV y el Voltaje del Cono fue 30V. El disparo, UV y señal MS mezclados, determinaron la colección de la fracción.

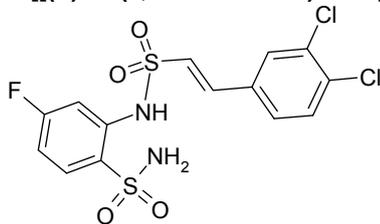
30

El análisis de pureza fue corrido en un sistema Water Acquity con PDA (Waters 2996) y espectrómetro de masa Waters ZQ. Columna; Acquity UPLC<sup>TM</sup> BEH C<sub>8</sub> 1.7 $\mu\text{m}$  2.1 x 50mm. La temperatura de la columna fue fijada a 65°C. Un gradiente lineal 2 min 15sec desde 100% A (A: 95% 0.01M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en agua MilliQ y 5% MeCN) a 100% B (5% 0.01M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  en agua MilliQ y 95% MeCN) fue aplicado para la separación LC a una tasa de flujo de 1.0ml/min. El PDA fue explorado desde 210–350nm y 254nm fue extraído para la determinación de la pureza. El espectrómetro de masa ZQ fue corrido con ESI en modo de interrupción pos/neg. El Voltaje Capilar fue 3kV y el Voltaje del Cono fue 30V.

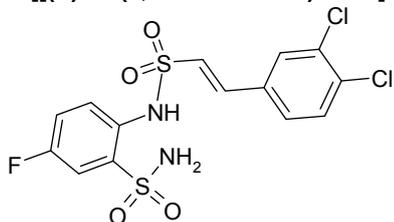
35

**Ejemplo 23****2-[[*(E)*-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

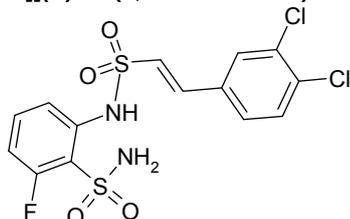
40



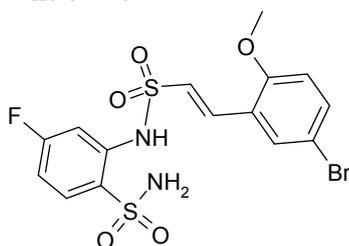
11 mg, 13%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 424.8, 426.8, Tr 1.00 min.

**Ejemplo 24****2-[[*(E)*-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**27 mg, 32%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 424.8, 426.8, Tr 1.01 min.

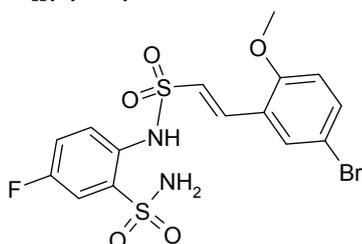
5

**Ejemplo 25****2-[[*(E)*-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**32 mg, 37%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 424.8, 426.8, Tr 1.03 min.

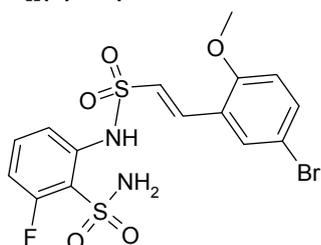
10

**Ejemplo 26****2-[[*(E)*-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**18 mg, 19%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 464.8, 466.8, Tr 0.95 min.

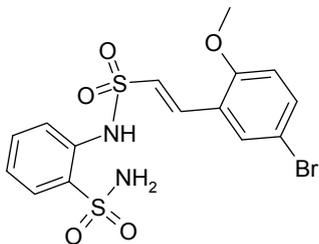
15

**Ejemplo 27****2-[[*(E)*-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**23 mg, 24%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 464.8, 466.8, Tr 1.00 min.

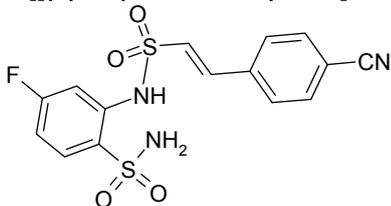
20

**Ejemplo 28****2-[[*(E)*-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**25 mg, 27%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 464.8, 466.8, Tr 1.03 min

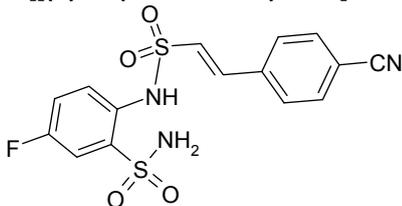
25

**Ejemplo 29****2-[[*(E)*-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**32 mg, 36%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 446.8, 448.8, Tr 0.99 min.

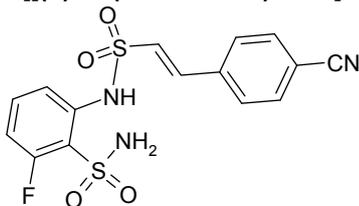
5

**Ejemplo 30****2-[[*(E)*-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**22 mg, 29%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 399.0 (aducto de amonio), Tr 0.77 min.

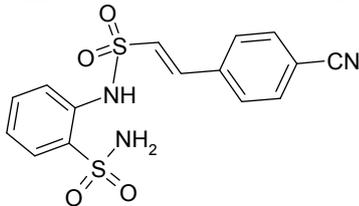
10

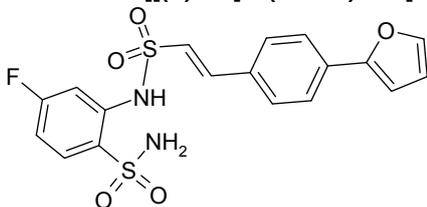
**Ejemplo 31****2-[[*(E)*-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**32 mg, 42%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 398.9 (aducto de amonio), Tr 0.77 min.

15

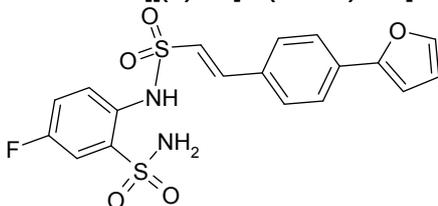
**Ejemplo 32****2-[[*(E)*-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**32 mg, 42%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 398.9 (aducto de amonio), Tr 0.77 min.

20

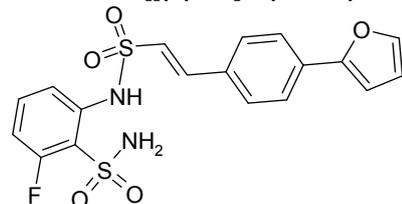
**Ejemplo 33****2-[[*(E)*-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**27 mg, 37%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 363.9, Tr 0.74 min.

**Ejemplo 34****4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**14 mg, 17%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.9, Tr 0.96 min.

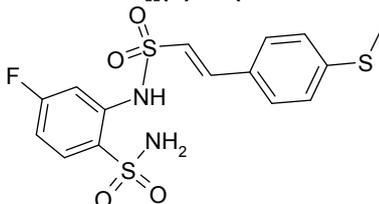
5

**Ejemplo 35****5-Fluoro-2-[[[(E)-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**19 mg, 22%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.9, Tr 1.01 min.

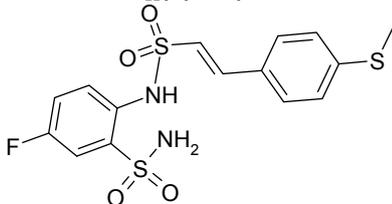
10

**Ejemplo 36****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**25 mg, 30%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.9, Tr 1.04 min.

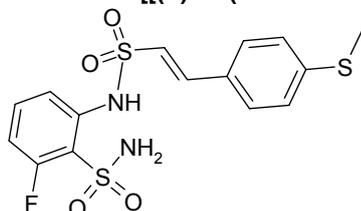
15

**Ejemplo 37****4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**17 mg, 21%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 402.9, Tr 0.90 min.

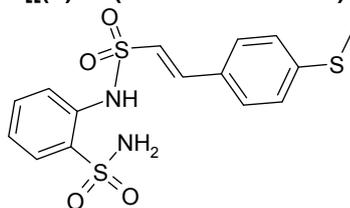
20

**Ejemplo 38****5-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**23 mg, 28%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 402.9, Tr 0.95 min.

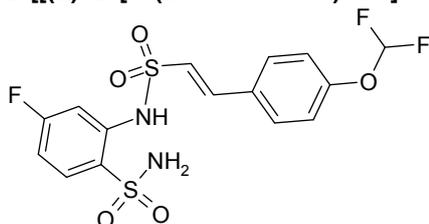
25

**Ejemplo 39****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**28 mg, 34%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 402.9, Tr 0.99 min.

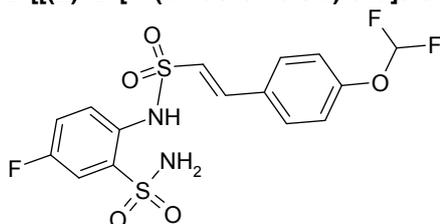
5

**Ejemplo 40****2-[[[(E)-2-(4-Metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**20 mg, 26%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 384.9, Tr 0.94 min.

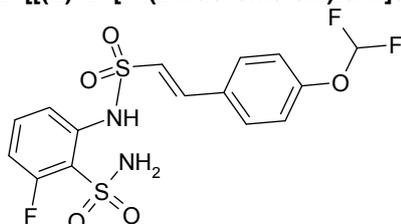
10

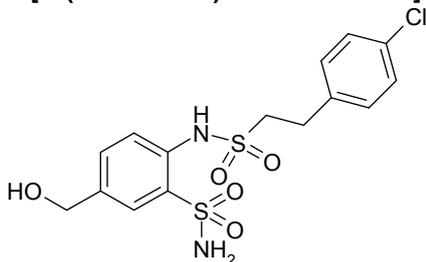
**Ejemplo 41****2-[[[(E)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**20 mg, 23%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.9, Tr 0.90 min.

15

**Ejemplo 42****2-[[[(E)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**20 mg, 23%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.9, Tr 0.93 min.

20

**Ejemplo 43****2-[[[(E)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**28 mg, 33%. ESMS:  $m/z$  [M+1] 422.8, Tr 0.96 min.

**Ejemplo 44****2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(hidroximetil)benzenosulfonamida**

A una solución de ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico (190 mg, 0.45 mmol) en THF seco (15 mL) fue añadido LiAlH<sub>4</sub> (1M en THF, 2 mL, 2 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 45 °C durante la noche, luego enfriada hasta 0 °C y apagada por la adición de agua, seguido por HCl 1N. El producto fue extraído con etil acetato, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, y secadas sobre sulfato de sodio. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (51 mg, 28%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.78 (br. s., 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.21 – 7.35 (m, 4H), 7.15 (br. s., 2H), 4.66 (s, 2H), 3.49 – 3.66 (m, 2H), 3.03 – 3.16 (m, 2H);

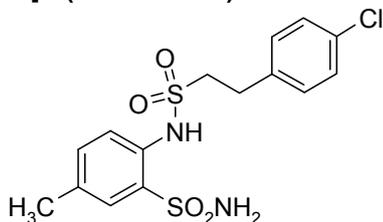
ESMS: *m/z* [M-1] 402.93 y 404.82 (isótopos Cl).

**a) Ácido 4-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico**

Una mezcla de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metilbenzenosulfonamida (Ejemplo 45) (2.0 g, 5.14 mmol), 2.NaOH 5N (27 mL, 6.75 mmol), agua (100 mL) y KMnO<sub>4</sub> (3.35 g, 21.19 mmol) fue agitada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de Celita y el filtrado fue acidificado usando HCl 2N. El producto fue extraído con etil acetato y la fase orgánica fue concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando un gradiente de 5 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (490 mg, 23%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.61 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.87 (br. s, 4H), 3.66–3.54 (m, 2H), 3.10 (d, J=8.22 Hz, 2H);

ESMS: *m/z* [M-1] 416.92.

**Ejemplo 45****2-[2-(4-Cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metilbenzenosulfonamida**

La mezcla de 2-amino-5-metil-benzenosulfonamida (5.0 g, 26.84 mmol), 2-(4-clorofenil)-etanosulfonil cloruro (8.0 g, 33.56 mmol) y piridina (100 mL) fue agitada a TA durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y el residuo fue particionado entre etil acetato y HCl 1N. La fase orgánica fue concentrada *al vacío* y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna para proporcionar el compuesto del título (8.0 g, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.13 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.56–7.44 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32–7.19 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 5.26 (br. s, 2H), 3.56–3.43 (m, 2H), 3.19 (dd, 2H), 2.40 (br. s, 3H);

ESMS: [M-1] 386.86 y 388.82 (isótopos C1).

**a) 2-Amino-5-metil-benzenosulfonamida**

La mezcla de 7-metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2-H-benzo [1,2,4] tiadiazin-3-ona (7.20 g, 36.36 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso (50% v/v, 200 mL) fue calentada a 105 °C durante 16h. La solución clara fue luego enfriada hasta 0 °C y neutralizada usando NaOH 5N. El producto fue extraído con etil acetato. Los extractos combinados fueron lavados con agua y concentrados a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) para proporcionar 4.5 g (85%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

**b) 7-Metil-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2-H-benzo [1,2,4] tiadiazin-3-ona**

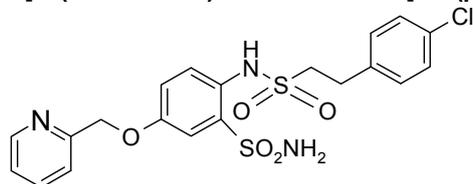
p-Toluidina (11.00 g, 102.65 mmol) disuelta en nitrometano (50 mL) fue añadida lentamente durante 20 minutos a una solución de clorosulfonil isocianato (16.89 g, 119.40 mmol) en nitrometano (160 mL) a -5 °C. La suspensión fue agitada a -5 °C durante unos 15 minutos adicionales y AlCl<sub>3</sub> (17.00 g, 129.00 mmol) fue añadido en forma de porciones. La mezcla de reacción fue luego calentada a 105 °C durante 30 minutos. La solución caliente fue vertida sobre hielo (1L) y el precipitado resultante fue filtrado y lavado con agua (300 mL). El sólido fue luego disuelto en una solución caliente de

bicarbonato de sodio acuosa (10 g/200 mL), tratada con carbón, y filtrada. La solución fría fue neutralizada usando HCl 6N y el precipitado blanco resultante fue filtrado, lavado con agua y secado para proporcionar el compuesto del título (14 g, 64%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 11.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.38 (s, 3H).

#### Ejemplo 46

#### 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(piridin-2-ilmetoxi)bencenosulfonamida



A una solución de NaH (57%, 56 mg, 1.33 mmol) en DMSO seco (10 mL) fue añadida *N*-Boc-2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroxi-bencenosulfonamida (Ejemplo 46b) (220 mg, 0.44 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 2h (la solución se tornó color marrón). Ácido tolueno-4-sulfónico piridina-2-ilmetil éster (141 mg, 0.53 mmol) fue luego añadido y la agitación se continuó durante 4h a TA. La mezcla de reacción fue apagada por la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y el producto fue extraído con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y concentrados *al vacío* para dar un aceite amarillo (182 mg) el cual fue luego disuelto en DCM (2 mL). La solución resultante fue enfriada hasta 0 °C, TFA (1 mL) fue añadido y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante 3h. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (sal de TFA, 90 mg, 60%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.63 (d,1H), 8.09 (t, 1H), 7.76( d,1H) 7.70( d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.57( t, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.24(d, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.30(s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.05( m, 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) -77.57; ESMS:  $m/z$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 481.89.

#### a) Ácido tolueno-4-sulfónico piridina-2-ilmetil éster

KOH en polvo (1.74 g, 30.65 mmol) fue añadido a una solución vigorosamente agitada de piridin-2-il-metanol (2 mL, 20.72 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y tosil cloruro (5.13 g, 26.90 mmol) fue luego añadido. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue apagada con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y el producto fue extraído con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrados *al vacío* para dar un aceite amarillo. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna usando EtOAc: hexano (1:4) para producir el compuesto del título (4.6 g, 85%) como un sólido amarillento.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.53 (m, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); ESMS:  $m/z$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 263.31.

#### b) *N*-Boc-2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroxi-bencenosulfonamida

A una solución de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroxi-bencenosulfonamida (2.50 g, 6.41 mmol) en DCM (150 mL) a 0 °C fue añadido  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.46 mL, 14.07 mmol) seguido por  $\text{Boc}_2\text{O}$  (3.07 g, 14.07 mmol). La mezcla resultante fue agitada durante 15 minutos a 0 °C y luego DMAP (0.78 g, 6.41 mmol) fue añadido en una porción (la reacción se hizo exotérmica). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante otra hora, se dejó calentar hasta TA y agitada durante la noche. La fase orgánica fue lavada con HCl 2N (3 x 50 mL), agua (3 x 30 mL) y secada sobre  $\text{MgSO}_4$ . La eliminación del solvente a presión reducida proporcionó 3.5 g (94%) del producto intermedio di-Boc el cual fue usado en el próximo paso sin purificación. En el espectro  $^1\text{H NMR}$ , dos singletes fueron observados a 1.42 ppm y 1.34 ppm, lo cual corresponde a los grupos O-Boc y N-Boc respectivamente. A una solución del producto intermedio di-Boc (1.20 g, 2.03 mmol) en EtOH (150 mL) fue añadido LiOH (10% solución acuosa, 40 mL) a TA. La mezcla de reacción fue agitada a 55 °C durante 14h. El progreso de la reacción fue monitoreado por  $^1\text{H NMR}$ . El singlete a 1.42 ppm para el grupo O-Boc no fue observado al completamiento de la reacción. La mezcla de reacción fue concentrada hasta aproximadamente la mitad del volumen y acidificada mediante la adición de HCl 5N a un pH de 4-5. El producto fue extraído con EtOAc (3 x 50 mL) y los extractos combinados fueron secados sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrados *al vacío*. El residuo fue purificado por cromatografía de columna usando 1% MeOH/DCM para proporcionar el producto como un sólido amarillo (747 mg, 75%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 7.64 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26(d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.05(m, 2H), 1.34 (s, 9H); ESMS:  $m/z$  [ $\text{M} - 1$ ] 489.25.

#### c) 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroxi-bencenosulfonamida

A una solución de 2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metoxi-bencenosulfonamida (4.0 g, 9.90 mmol) en DCM (250 mL) a -78 °C,  $\text{BBr}_3$  (1M en DCM, 70 mL, 70 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada hasta -78 °C, apagada por la adición de metanol (20 mL) y agua (50 mL), y el producto fue extraído con etil

acetato. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de sodio y concentrados a presión reducida. El producto crudo fue recristalizado a partir de metanol para dar el compuesto del título (3.45 g, 92%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 10.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (dd, 1H), 3.53 (m, 2H), 2.97 (m, 2H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 389.

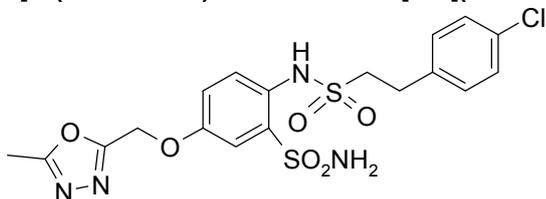
**d) 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metoxi-bencenosulfonamida**

A una solución de 2-amino-5-metoxi-bencenosulfonamida (4.0 g, 19.80 mmol) en piridina (60 mL), 2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonil cloruro (4.73 g, 19.79 mmol) fue añadido lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 16h y luego concentrada a presión reducida a 35 °C. El residuo fue luego particionado entre etil acetato y HCl 1N. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) para dar el compuesto del título (7.1 g, 88%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.21 – 7.27 (m, 2H), 7.15 – 7.19 (m, 2H), 7.12 – 7.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 – 3.47 (m, 2H), 3.02 (dd, 2H).

**Ejemplo 47**

**2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]bencenosulfonamida**



20 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 46, fenolato de sodio generado a partir de *N*-Boc-2-[2-(4-cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroxi-bencenosulfonamida (210 mg, 0.43 mmol) fue reaccionado con ácido tolueno-4-sulfónico 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil éster para proporcionar 178 mg del producto crudo de alquilación. Después de la desprotección del grupo sulfonamida, el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (sal de TFA, 95 mg, 65%).

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.71 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 484.85.

**a) Ácido tolueno-4-sulfónico 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil éster**

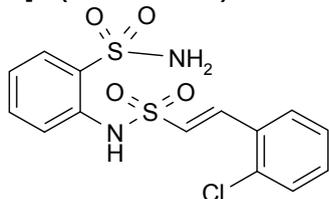
30 Siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 46a, el compuesto del título fue preparado a partir de 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-metanol (1.0 g, 80%) comercialmente disponible.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 7.80 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (s, 3H);

ESMS:  $m/z$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 268.89.

**Ejemplo 48**

**2-[2-(2-Cloro-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida**

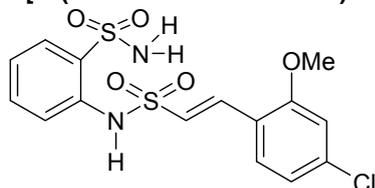


2-Aminobenceno sulfonamida (153 mg, 0.89 mmol) fue añadida en una porción a una solución de 2-(2-cloro-fenil)-etenosulfonil cloruro (150 mg, 0.63 mmol) en piridina (2 mL) a TA. Después de 30 minutos de agitación, ningún material de partida más fue detectado por TLC. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y el residuo fue tomado en etil acetato y una cantidad pequeña de metanol. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado, secada sobre  $\text{MgSO}_4$ , y concentrada a presión reducida. La purificación por TLC preparativa proporcionó el compuesto diana, el cual fue luego recristalizado a partir de etil acetato / pentano / dietil éter para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 36%) como un sólido blanco.

45  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.19 (s, 1H), 7.89–7.83 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 371.09;

CHN para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ . Calc.: C, 45.10; H, 3.51; N, 7.51. Encontrado: C, 44.89; H, 3.71; N, 7.54.

**Ejemplo 49****2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida**

2-Aminobenceno sulfonamida (194 mg, 1.13 mmol) fue añadida en una porción a una solución de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)-etenosulfonil cloruro (300 mg, 1.13 mmol) en piridina (3 mL) a TA. Después de 1h de agitación, ningún material de partida más fue detectado por TLC. La mezcla de reacción fue concentrada y el residuo fue tomado en etil acetato con una cantidad pequeña de metanol. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado, secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado en gel de sílice usando DCM / metanol, 99 : 1 para proporcionar el material el cual fue purificado adicionalmente por recristalización a partir de metanol para dar el compuesto del título (184 mg, 41%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.05 (s, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.66–7.55 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.31–7.23 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H);

ESMS: *m/z* [M–1] 401.12;

CHN para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, 0.6MeOH. Calc.: C, 44.39; H, 4.15; N, 6.64. Encontrado: C, 44.42; H, 4.29; N, 6.72.

**a) 2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonil cloruro**

Tionil cloruro (8.1 mL, 111.19 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0 °C a una solución de ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfónico (5.53 g, 22.24 mmol) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3h y luego fue vertida sobre hielo triturado. Etil acetato (50 mL) fue añadido a la mezcla. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera (3 x 20 mL), secada sobre MgSO<sub>4</sub> y concentrada a presión reducida. El residuo aceitoso fue purificado en gel de sílice usando hexano / etil acetato, 4: 1 para dar el compuesto diana el cual fue luego recristalizado a partir de pentano/dietil éter para proporcionar el compuesto del título (2.30 g, 61% durante 3 pasos) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.97 (s, 3H);

ESMS: *m/z* [M–1] 247.05 (ácido sulfónico correspondiente M=248);

CHN para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Calc.: C, 40.47; H, 3.02. Encontrado: C, 40.67; H, 3.11.

**b) Ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfónico**

Yoduro de tetrabutil-amonio (6.25 g, 16.91 mmol) fue añadido a una solución de etil éster del ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfónico (3.90 g, 14.09 mmol) en acetona (300 mL). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche, luego fue enfriada hasta TA y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado en gel de sílice usando hexano / etil acetato, 1 : 1 para eluir las impurezas, luego DCM / metanol, 95 : 5 para proporcionar el material puro el cual contenía yoduro de tetrabutil-amonio. El residuo aceitoso fue triturado con dietil éter para proporcionar un sólido beige (9.15 g) el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

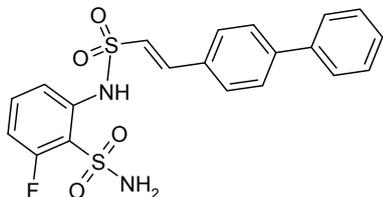
A una solución agitada del sólido (9.15 g crudos del paso precedente) en agua (100 mL) y metanol (20 mL) fue añadido en forma de gotas HCl 3N hasta que el pH de la solución fue aproximadamente 1. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida para proporcionar un residuo aceitoso el cual fue purificado en gel de sílice usando DCM / metanol, 95 : 5 a 90 : 10 para proporcionar el compuesto del título (5.53 g) contaminado con un poco de cloruro de tetrabutil-amonio y el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.52 (d, 1H), 7.13–7.08 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.86 (s, 3H).

**c) Etil éster del ácido 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfónico**

Una solución 2.5M de *n*-butillitio en hexanos (6.15 mL, 15.37 mmol) fue añadida en forma de gotas una solución agitada de etil éster del ácido (dietoxi-fosforil)-metanosulfónico (4.0 g, 15.37 mmol) en THF (200 mL) a –78 °C. La mezcla de reacción fue agitada a –78 °C durante 15 minutos. Una solución de 4-cloro-2-metoxi-benzaldehído (2.41 g, 14.10 mmol) en THF (20 mL) fue luego añadida en forma de gotas. Después que la adición fue completada la mezcla de reacción fue calentada hasta la TA, agitada durante 1h y apagada con salmuera. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida y DCM (200 mL) fue añadido. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (3 x 100 mL) y secada sobre MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del solvente a presión reducida, seguido por la purificación en gel de sílice usando hexano / etil acetato, 4 : 1 a 2 : 1 proporcionó el compuesto del título (3.90 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

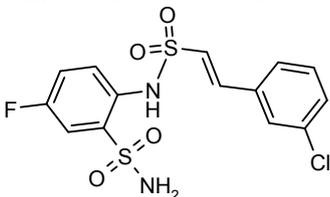
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.70 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.97–6.92 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.40 (t, 3H); ESMS: *m/z* [M<sup>+</sup>+1] 277.04.

**Ejemplo 50****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonylamino]bencenosulfonamida**

5 2-Amino-6-fluoro-bencenosulfonamida (38 mg, 200  $\mu$ mol) y (E)-2-(4-fenilfenil)etenosulfonil cloruro (56 mg, 200  $\mu$ mol) fueron disueltos en piridina (1.5 mL) y la mezcla de reacción fue agitado durante 12h. El solvente fue eliminado *al vacío* y los residuos fueron purificados por HPLC para dar el producto (16.6 mg, 19%).

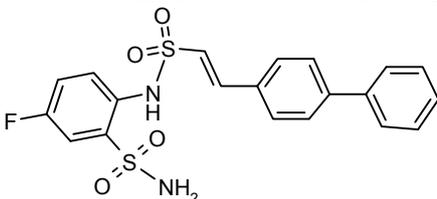
MS m/z M-H 431, Tr 1.1 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

10 Los compuestos de los Ejemplos 51 a 68 fueron preparados usando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 50.

**Ejemplo 51****2-[[[(E)-2-(3-clorofenil)etenil]sulfonylamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

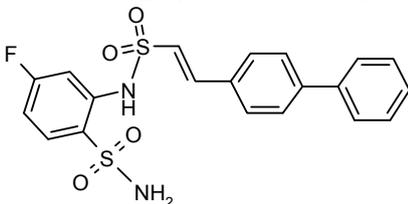
15 35 mg, 45%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 2H), 7.80 (br. s., 1H), 7.56 – 7.72 (m, 3H), 7.38 – 7.56 (m, 5H); MS m/z M-H 389.

**Ejemplo 52****5-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonylamino]bencenosulfonamida**

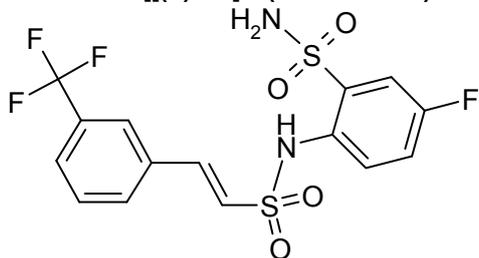
25 30 mg, 35%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.03 (br. s., 1H), 7.92 (br. s., 2H), 7.44 – 7.76 (m, 12H), 7.35 – 7.44 (m, 2H); MS m/z M-H 431.

**Ejemplo 53****4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonylamino]bencenosulfonamida**

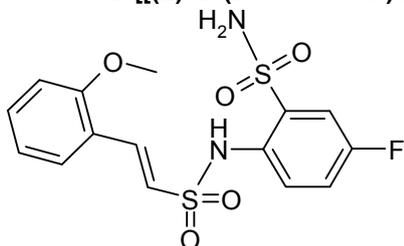
30 10 mg, 12%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.23 (br. s., 1H), 7.64 – 7.95 (m, 10H), 7.35 – 7.57 (m, 5H), 7.14 (br. s., 1H); MS m/z M-H 431.

**Ejemplo 54****5-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

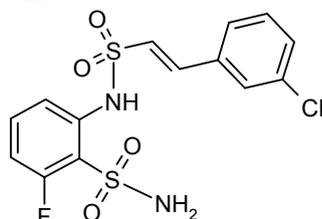
10 mg, 11%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.09 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.78 (d, 1H), 7.44 – 7.71 (m, 6H); MS  $m/z$  M–H 423.

**Ejemplo 55****5-Fluoro-2-[[*(E)*-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

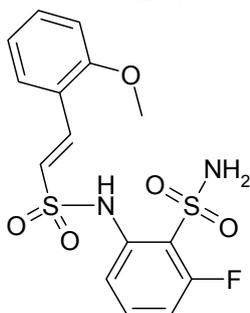
13 mg, 16%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 8.95 (s, 1H), 7.91 (br. s., 2H), 7.55 – 7.68 (m, 4H), 7.47 – 7.55 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.84 (s, 3H); MS  $m/z$  M–H 385.

**Ejemplo 56****2-[[*(E)*-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**

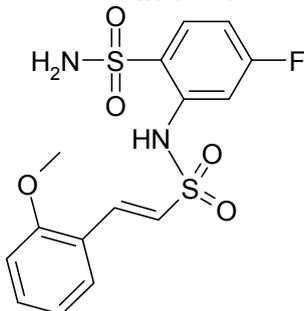
25 mg, 32%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.86 (s, 1H), 8.15 (br. s., 2H), 7.88 (br. s., 1H), 7.34 – 7.77 (m, 7H), 7.12 (t, 1H); MS  $m/z$  M+H 391, M–H 389.

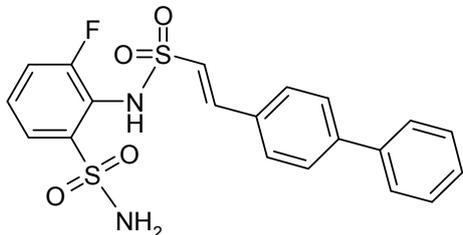
**Ejemplo 57****2-Fluoro-6-[[*(E)*-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

11 mg, 14%.

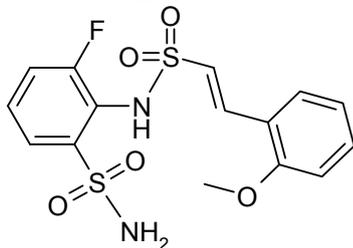
25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.78 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 – 7.64 (m, 1H), 7.42 – 7.49 (m, 1H), 7.31 – 7.40 (m, 2H), 7.05 – 7.16 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 3.87 (s, 3H); MS  $m/z$  M+H 387, M–H 385.

**Ejemplo 58****4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

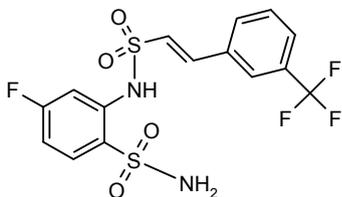
12 mg, 16%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.15 (br. s., 1H), 6.91 – 7.96 (m, 11H), 3.86 (s, 3H); MS m/z M+H 387, M-H 385.**Ejemplo 59****3-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

10 22 mg, 25%.

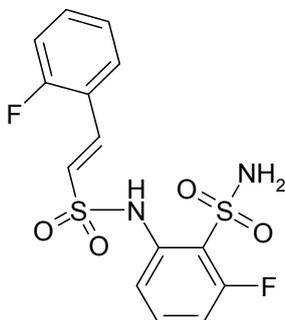
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.25 (br. s., 1H), 7.67 – 7.82 (m, 7H), 7.34 – 7.63 (m, 9H); MS m/z M-H 431.**Ejemplo 60****3-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

15 31 mg, 40%.

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.17 (br. s., 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.41 – 7.61 (m, 6H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 3.87 (s, 3H); MS m/z M+H 387, M-H 385.**Ejemplo 61****4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

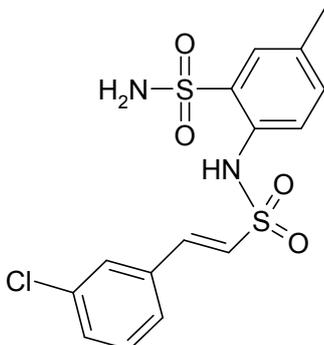
9 mg, 10%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.28 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.01 (d, 1H), 7.61 – 7.93 (m, 7H), 7.39 (d, 1H), 7.15 (br. s., 1 H); MS m/z M-H 423.

**Ejemplo 62****2-Fluoro-6-[[*(E)*-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

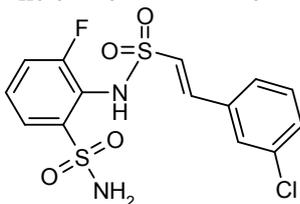
36 mg, 48%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.83 (s, 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.83 (t, 1H), 7.57 – 7.68 (m, 2H), 7.44 – 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.23 – 7.35 (m, 2H), 7.14 (t, 1H); MS  $m/z$  M+H 375, M-H 373.

**Ejemplo 63****2-[[*(E)*-2-(3-clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida**

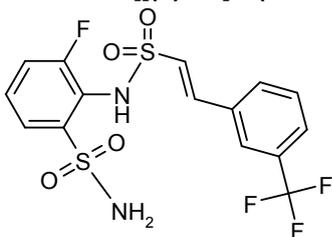
31 mg, 41%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.04 (s, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.74 (br. s., 2H), 7.59 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.55 (m, 6H), 2.29 (s, 3H); MS  $m/z$  M+H 387, M-H 385.

**Ejemplo 64****2-[[*(E)*-2-(3-clorofenil)etenil]sulfonilamino]-3-fluoro-bencenosulfonamida**

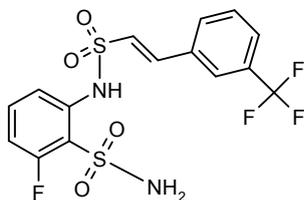
15 40 mg, 51%. MS  $m/z$  M+H 391, M-H 389, Tr 0.8 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 – 43).

20

**Ejemplo 65****3-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

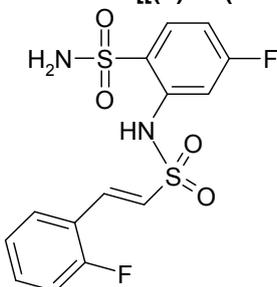
14 mg, 16%.

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.32 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.45 – 7.63 (m, 6H); MS  $m/z$  M+H 425, M-H 423.

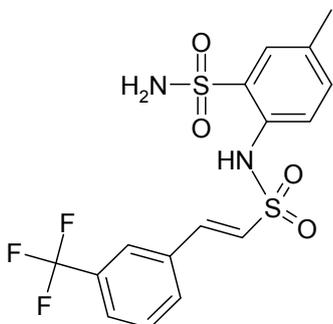
**Ejemplo 66****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

5 9 mg, 10%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.87 (s, 1H), 8.11 – 8.21 (m, 3H), 8.03 (d, 1H), 7.55 – 7.84 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 7.12 (t, 1H); MS m/z M+H 425, M-H 423.

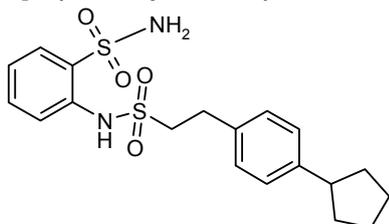
**Ejemplo 67**10 **4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

27 mg, 37%. MS m/z M+H 375, M-H 373, 0.8 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 – 43).

15 **Ejemplo 68****5-Metil-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

9 mg, 10%.

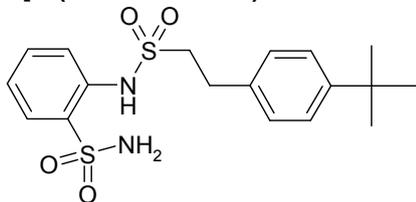
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 – 7.82 (m, 3H), 7.49 – 7.69 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 2.29 (s, 3 H); MS m/z M-H 419.

**Ejemplo 69****2-[2-(4-Ciclopentilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

25 (E)-2-(2-(4-Ciclopentilfenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida (25.00 mg, 0.06 mmol) fue disuelta en EtOAc (1.6 mL) y MeOH (1.6 mL) e hidrogenado bajo condiciones de hidrogenación de flujo continuo (lleno de hidrógeno, flujo 1ml/min, etil acetato/metanol 1:1 como eluyente) a 50 °C usando un sistema de cuba-H. El solvente fue eliminado *a*/vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílice usando mezclas de gradiente heptano/etil acetato como eluyente (0 – 100% etil acetato) para dar el producto como un sólido (14 mg, 55%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.93 (s, 1H), 7.81 – 7.91 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.06 – 7.16 (m, 4H), 3.51 – 3.60 (m, 2H), 2.83 – 2.99 (m, 3H), 1.90 – 2.00 (m, 2H), 1.67 – 1.79 (m, 2H), 1.55 – 1.68 (m, 2H), 1.39 – 1.52 (m, 2H);  
MS m/z M–H 407.

5

**Ejemplo 70****2-[2-(4-Tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

10

2-Aminobencenosulfonamida (0.057 g, 0.33 mmol) fue disuelta en piridina (2.5 mL) seguido por la adición de (E)-2-(4-tert-butilfenil)etenosulfonil cloruro (0.078 g, 0.30 mmol) y la reacción fue agitada a TA durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el residuo aceitoso amarillo pálido fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. El material crudo (0.118 g, 0.3 mmol) fue disuelto en MeOH (5 mL) con unas gotas de EtOAc y fue sometida a reducción usando el instrumento de la cuba-H. La mezcla de reacción fue eluida a través del cartucho Pd/C (10%) usándolo lleno de hidrógeno (1 atm) a 1 ml / min. La mezcla fue sometida a la cuba-H una vez más usando las mismas condiciones para la conversión total del material de partida y purificada por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (56 mg, 47%) como un sólido blanco.

15

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.97 (dd, 1H), 7.56 – 7.66 (m, 2H), 7.27 – 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 3.52 – 3.58 (m, 2H), 3.17 – 3.23 (m, 2H), 1.30 (s, 9H). MS m/z M–H 395.

20

**a) (E)-2-(4-tert-Butilfenil)etenosulfonil cloruro**

El compuesto del título (0.65 g, 16%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 9a.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.73 (d, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.21 (d, 1H), 1.35 (s, 9H); (GC)MS m/z M+H 259.

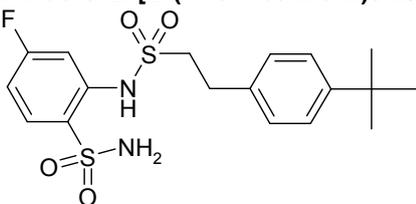
25

**b) 1-[(E)-2-Etoxisulfoniletenil]-4-tert-butil-benceno**

El compuesto del título (4.12 g, 62%) fue sintetizado por un método análogo a aquel descrito para la preparación del Ejemplo 9b.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.60 (d, 1H), 7.46 (s, 4H), 6.71 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.34 (s, 9H). (GC)MS m/z M+H 269.

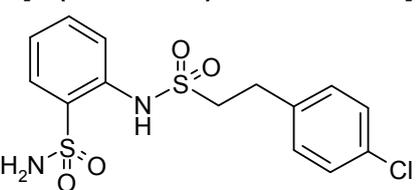
30

**Ejemplo 71****4-Fluoro-2-[2-(4-tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

35

El compuesto del título (31 mg, 25%) fue sintetizado por el método análogo a aquel descrito para el Ejemplo 70.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.42 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.11 – 7.16 (m, 2H), 6.93 – 6.99 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.49 – 3.58 (m, 2H), 3.15 – 3.22 (m, 2H), 1.30 (s, 9H). MS m/z M–H 413.

**Ejemplo 72****2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

40

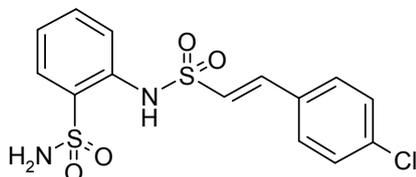
2-Aminobencenosulfonamida (0.52 g, 3 mmol) fue disuelta en piridina (20 mL) seguido por la adición de 2-(4-clorofenil)etenosulfonil cloruro (0.80 g, 3.3 mmol) y la reacción fue agitada a TA durante la noche. El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (87 mg, 8%) como un sólido blanco.

45

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.95 (br. s., 1H), 7.81 – 7.90 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 3H), 7.21 – 7.27 (m, 2H), 3.55 – 3.63 (m, 2H), 2.95 – 3.02 (m, 2H); MS m/z M–H 373.

Los compuestos de los Ejemplos 73, 75 a 78, 80 a 84 y 88 a 106 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 72.

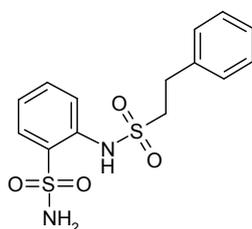
5 **Ejemplo 73**  
**2-[[E]-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**



283 mg, 76%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.13 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.79 – 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 – 7.64 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 372.

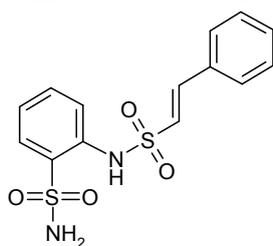
**Ejemplo 74**  
**2-(Fenetilsulfonilamino)bencenosulfonamida**



15 2-[[E]-2-Feniletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida (0.052 g, 0.15 mmol) fue disuelta en MeOH (5 mL) seguido por la adición de 10% Pd/C (30 mg). La solución fue sometida a hidrógeno durante la noche a 40 °C. Después de la filtración, el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (4 mg, 8%) como un sólido blanco.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.26 (br. s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.56 – 7.68 (m, 2H), 7.24 – 7.35 (m, 4H), 7.16 – 7.24 (m, 2H), 5.14 (br. s., 2H), 3.52 – 3.60 (m, 2H), 3.19 – 3.27 (m, 2H). MS  $m/z$  M–H 339.

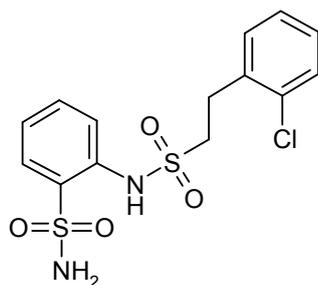
**Ejemplo 75**  
**2-[[E]-2-Feniletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**



25 90 mg, 42%.

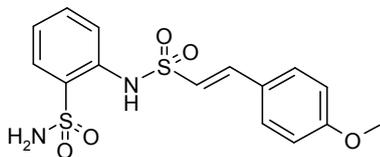
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.52 – 7.70 (m, 5H), 7.36 – 7.47 (m, 4H), 7.26 (t, 1H). LC–MS,  $m/z$ , M–H 337, M+H, 339, Tr 2.99 min.

30 **Ejemplo 76**  
**2-[2-(2-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**



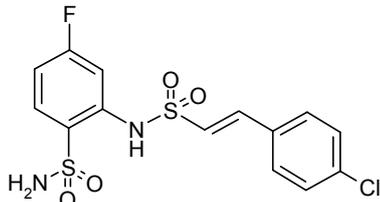
104 mg, 23%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.89 (dd, 1H), 7.69 – 7.73 (m, 1H), 7.56 – 7.61 (m, 1H), 7.29 – 7.37 (m, 2H), 7.19 – 7.28 (m, 3H), 3.49 – 3.56 (m, 2H), 3.17 – 3.24 (m, 2H). MS  $m/z$  M+H 375.

**Ejemplo 77****2-[[*(E)*-2-(4-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

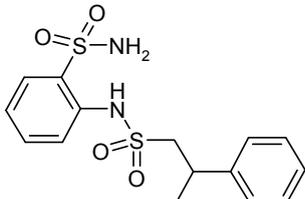
5 19 mg, 30%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.89 – 8.02 (m, 1H), 7.52 – 7.69 (m, 3H), 7.41 – 7.52 (m, 2H), 6.89 – 6.98 (m, 2H), 6.73 – 6.86 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.79 – 3.94 (m, 3H). MS m/z M–H 367.

**Ejemplo 78****2-[[*(E)*-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

10 164 mg, 45%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.79 (dd, 1H), 7.52 – 7.56 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.37 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.70 (ddd, 1H). MS m/z M–H 389.

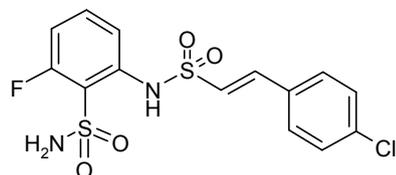
**Ejemplo 79****2-(2-Fenilpropilsulfonilamino)bencenosulfonamida**

20

Una mezcla de 2-[[*(E)*-2-(4-clorofenil)prop-1-enil]sulfonilamino] bencenosulfonamida y 2-[2-(4-clorofenil)prop-2-enil]sulfonilamino] bencenosulfonamida (40 mg, 0.11 mmol) fue disuelta en metanol (3 ml) y sometida a la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno. 10 % Pd/C, 2 corridas). El producto obtenido fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (13 mg, 32%) como un sólido blanco.

25

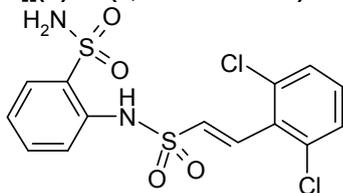
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.93 (ddd, 1H), 7.51 – 7.60 (m, 2H), 7.18 – 7.34 (m, 6H), 3.58 – 3.68 (m, 1H), 3.45 – 3.57 (m, 2H), 1.51 (d, 3H). MS m/z M–H 353.

**Ejemplo 80****2-[[*(E)*-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**

30

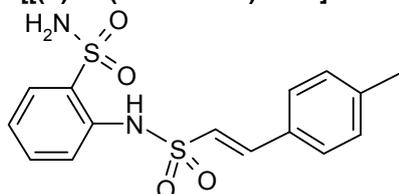
147 mg, 89%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.53 – 7.59 (m, 3H), 7.48 – 7.52 (m, 1H), 7.44 – 7.47 (m, 1H), 7.40 – 7.44 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.91 – 6.98 (m, 1H). MS m/z M–H 389.

**Ejemplo 81****2-[[*(E)*-2-(2,6-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

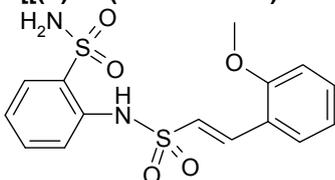
140 mg, 69%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.88 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.40 – 7.45 (m, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.27 (ddd, 1H), 7.11 (d, 1H). MS  $m/z$  M–H 405.

**Ejemplo 82****2-[[*(E)*-2-(4-Metilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

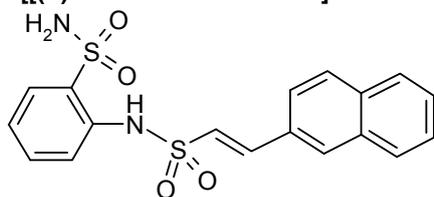
143 mg, 81%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.85 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.41 – 7.47 (m, 2H), 7.18 – 7.26 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 2.34 (s, 3H). MS  $m/z$  M–H 351.

**Ejemplo 83****2-[[*(E)*-2-(2-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

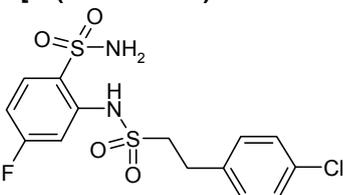
158 mg, 86%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.86 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.42 (ddd, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.97 (td, 1H), 3.87 (s, 3H). MS  $m/z$  M–H 367.

**Ejemplo 84****2-[[*(E)*-2-Naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

25 111 mg, 57%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 8.05 – 8.09 (m, 1H), 7.87 – 7.93 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.53 – 7.61 (m, 3H), 7.22 (ddd, 1H), 7.18 (d, 1H). MS  $m/z$  M–H 387.

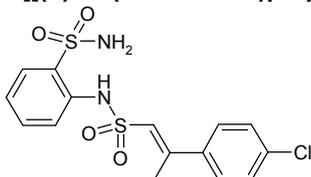
**Ejemplo 85****2-[2-(4-Clorofenil)etil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

30 2-[[*(E)*-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida (120 mg, 0.31 mmol) fue disuelta en etil acetato (5 ml) y sometida a la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno. 10 % Pd/C). El producto obtenido fue purificado por

HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (60 mg, 49%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.92 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 2H), 7.16 – 7.24 (m, 2H), 6.98 (ddd, 1H), 3.54 – 3.61 (m, 2H), 3.07 – 3.13 (m, 2H). MS m/z M–H 391.

5

**Ejemplo 86****2-[[[(E)-2-(4-clorofenil)prop-1-enil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

Sulfuril cloruro (60 mmol) fue añadido en forma de gotas a DMF anhidro agitado (4.6 mL) enfriado hasta 0 °C bajo nitrógeno. Después que la adición fue completada, la mezcla fue calentada hasta la TA y agitada adicionalmente durante 0.5h. 4-Cloro- $\alpha$ -metilestireno (0.25 mol) fue luego lentamente añadido y la mezcla de reacción fue corrida durante la noche a 45 °C. La mezcla de reacción fue enfriada y luego vertida sobre hielo triturado y luego extraída con Et<sub>2</sub>O, lavada con salmuera y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la eliminación del solvente, el residuo fue purificado por cromatografía (gel de sílice, eluentes: etil acetato/heptano) para producir una mezcla de 2-(4-clorofenil)prop-2-eno-1-sulfonil cloruro y 2-(4-clorofenil)prop-1-eno-1-sulfonil cloruro (2.17 g, 29%) como un sólido blanco.

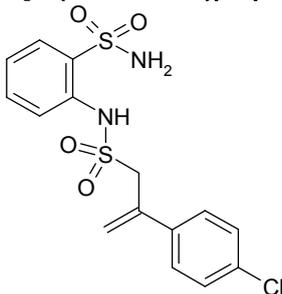
10

15

El compuesto del título (72 mg, 14%) y el compuesto del Ejemplo 87 fueron luego preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 72.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.87 (ddd, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.56 (ddd, 1H), 7.36 – 7.45 (m, 4H), 7.23 (ddd, 1H), 6.73 (q, 1H), 2.45 (d, 3H). MS m/z M–H 385.

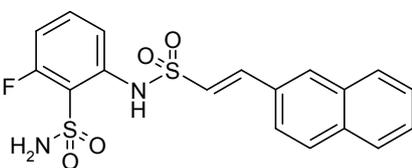
20

**Ejemplo 87****2-[2-(4-clorofenil)prop-2-enilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

El compuesto del título (26 mg, 5%) fue obtenido a partir de la síntesis en el Ejemplo 86.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.84 (ddd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (ddd, 1H), 7.39 – 7.43 (m, 2H), 7.27 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (ddd, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.50 (d, 2H). MS m/z M–H 385.

25

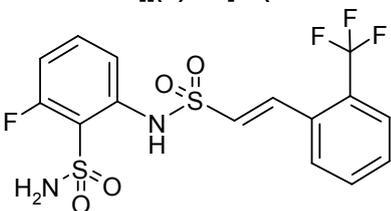
**Ejemplo 88****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

31 mg, 38%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.90 – 7.98 (m, 3H), 7.6 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.53 – 7.65 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 7.10 (t, 1H). MS m/z M–H 405.

30

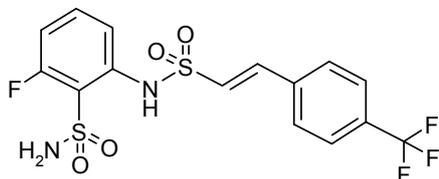
35

**Ejemplo 89****2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

35 mg, 41%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.85 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 2H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.53 – 7.77 (m, 5H), 7.37 (d, 1H), 7.16 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 423.

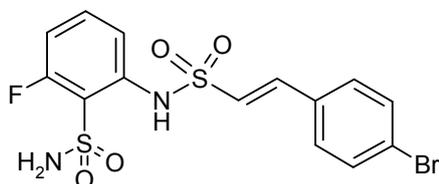
5 **Ejemplo 90**  
**2-Fluoro-6-[[*(E)*-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**



34 mg, 40%.

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.85 (br. s., 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.52 – 7.69 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.13 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 423.

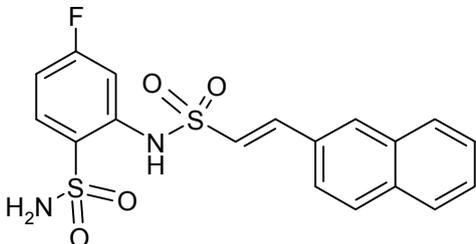
**Ejemplo 91**  
**2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida**



15 31 mg, 36%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.83 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.55 – 7.71 (m, 6H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.11 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 433/435.

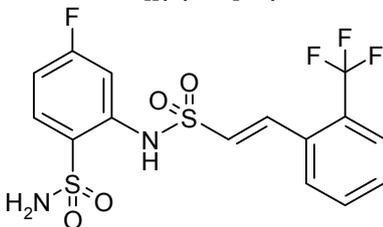
20 **Ejemplo 92**  
**4-Fluoro-2-[[*(E)*-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**



30 mg, 37%.

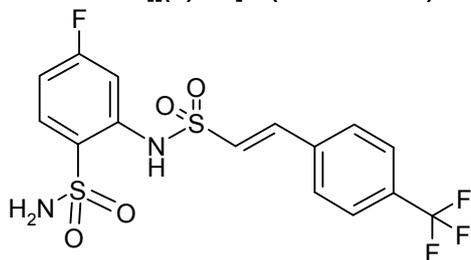
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.26 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 – 8.00 (m, 8H), 7.52 – 7.67 (m, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.02 – 7.20 (m, 1H). MS  $m/z$  M–H 405.

**Ejemplo 93**  
**4-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

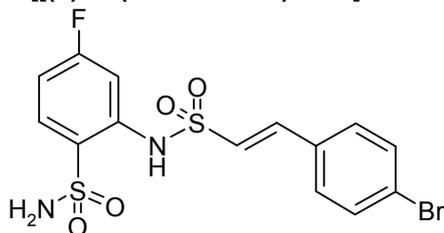


16 mg, 19%.

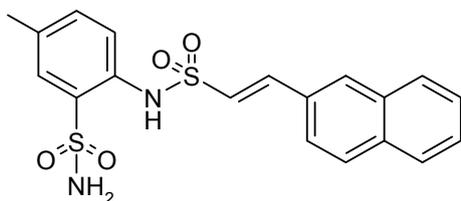
30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.33 (br. s., 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 – 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.62 – 7.77 (m, 4H), 7.49 – 7.59 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.10 – 7.22 (m, 1H). MS  $m/z$  M–H 423.

**Ejemplo 94****4-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

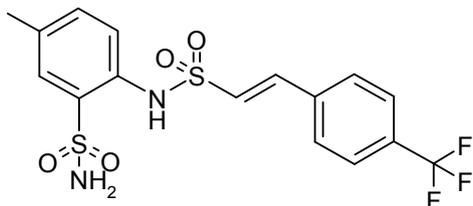
23 mg, 27%.

5 ESMS:  $m/z$  [M-1] 423, [M+1] 425, Tr 0.96 min de acuerdo al procedimiento general de MS descrito para los Ejemplos 23 - 43.**Ejemplo 95**10 **2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida**

26 mg, 30%.

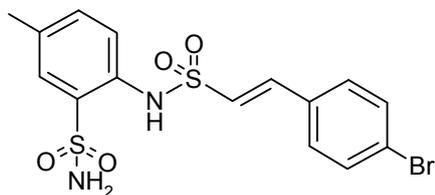
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.23 (br. s., 1H), 7.77 - 7.94 (m, 3H), 7.59 - 7.73 (m, 5H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.01 - 7.22 (m, 1H). MS  $m/z$  M-H 433/435.**Ejemplo 96**20 **5-Metil-2-[[*(E)*-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

40 mg, 49%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.04 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 2.27 (s, 3H). MS  $m/z$  M-H 401.**Ejemplo 97**25 **5-Metil-2-[[*(E)*-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

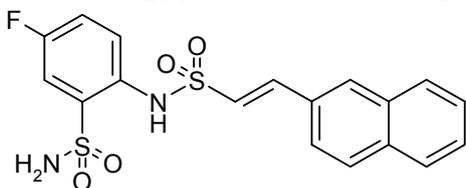
42 mg, 50%.

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 2.28 (s, 3H). MS  $m/z$  M-H 419.

**Ejemplo 98****2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida**

40 mg, 46%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.01 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 – 7.63 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 2.29 (s, 3H). MS  $m/z$  M-H 429/431.

**Ejemplo 99****5-Fluoro-2-[[*(E)*-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

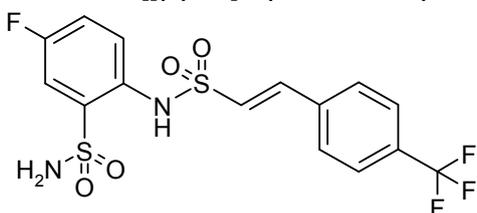
34 mg, 41%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.06 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 – 7.99 (m, 5H), 7.78 (d, 1H), 7.43 – 7.72 (m, 7H). MS  $m/z$  M-H 405.

**Ejemplo 100****5-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

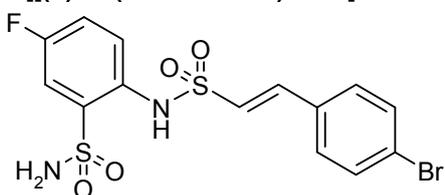
31 mg, 36%.

15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.15 (br. s., 1H), 7.90 (d, 1H), 7.86 (br. s., 2H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.58 – 7.68 (m, 3H), 7.49 – 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, 1H). MS  $m/z$  M-H 423.

**Ejemplo 101****5-Fluoro-2-[[*(E)*-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

31 mg, 37%.

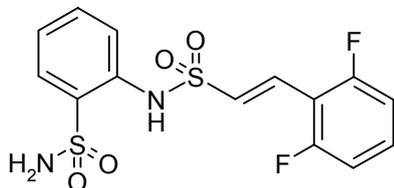
20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.11 (br. s., 1H), 7.83 – 7.95 (m, 4H), 7.74 – 7.81 (m, 2H), 7.45 – 7.69 (m, 5H). MS  $m/z$  M-H 423.

**Ejemplo 102****2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida**

32 mg, 36%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.04 (s, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.58 – 7.68 (m, 6H), 7.48 (d, 1H), 7.44 – 7.53 (m, 1H), 7.40 (d, 1H). MS  $m/z$  M–H 433/435.

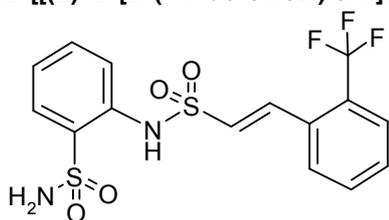
5 **Ejemplo 103**  
2-[[*(E)*-2-(2,6-Difluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida



18 mg, 24%.

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.11 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.59 – 7.64 (m, 2H), 7.51 – 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 1H), 7.18 – 7.26 (m, 2H). MS  $m/z$  M–H 373.

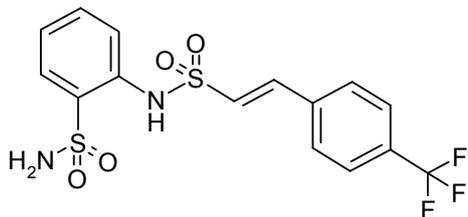
**Ejemplo 104**  
2-[[*(E)*-2-[2-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida



15 31 mg, 38%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.19 (br. s., 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 – 7.82 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.56 – 7.67 (m, 4H), 7.49 (d, 1H), 7.28 – 7.35 (m, 1H). MS  $m/z$  M–H 405.

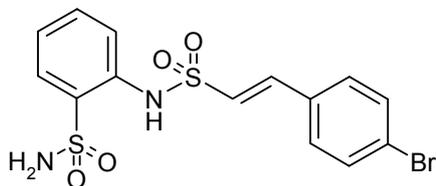
20 **Ejemplo 105**  
2-[[*(E)*-2-[4-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida



35 mg, 43%.

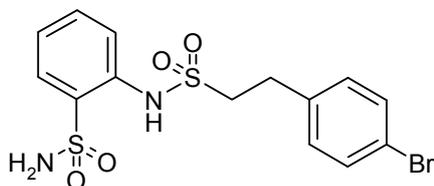
ESMS:  $m/z$  [M–1] 405, [M+1] 407, Tr 1.00 min. de acuerdo al procedimiento MS general para Ejemplos 23 – 43.

25 **Ejemplo 106**  
2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida



36 mg, 43%.

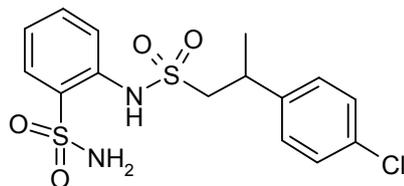
30  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.81 (s, 2H), , 7.53 – 7.64 (m, 7H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 415/417.

**Ejemplo 107****2-[(E)-2-(4-Bromofenil) etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

5 A una solución de (E)-2-(2-(4-bromofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida (0.063 g, 0.15 mmol) en THF (10 mL) fueron añadidos 4-metilbencenosulfonohidrazida (1.676 g, 9.00 mmol) y acetato de sodio (0.738 g, 9.00 mmol). (J. Org. Chem. 2006, 5870). La mezcla fue calentada a reflujo bajo argón durante la noche, apagada con agua (5 mL), y extraída tres veces con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron extraídas con HCl 1M, lavadas con agua, salmuera y seguido por la eliminación orgánica del solvente. La fase de salmuera fue luego extraída tres veces con etil acetato. El

10 solvente orgánico combinado fue luego eliminado a presión reducida y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (25 mg, 40%) como un sólido blanco.

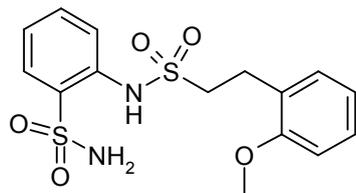
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.94 (s, 1H), 7.79 – 7.94 (m, 3H), 7.56 – 7.72 (m, 2H), 7.39 – 7.50 (m, 2H), 7.26 – 7.38 (m, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 2H), 3.53 – 3.67 (m, 2H), 2.90 – 3.02 (m, 2 H). MS m/z M–H 417/419.

**Ejemplo 108****2-[2-(4-Clorofenil)propilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

20 Una mezcla de (E)-2-(2-(4-clorofenil)prop-1-enilsulfonamido)bencenosulfonamida y 2-[2-(4-clorofenil)prop-2-enilsulfonilamino]bencenosulfonamida (100 mg, 0.26 mmol) fue disuelta en EtOAc en una jeringuilla de 5 mL. La solución fue filtrada e inyectada en la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno. 10 % Pd/C). El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (56 mg, 56%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.48 – 7.62 (m, 2H), 7.21 – 7.32 (m, 3H), 7.08 – 7.18 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.53 – 3.64 (m, 1H), 3.42 – 3.54 (m, 2H), 1.48 (d, 3H). MS m/z M–H 387.

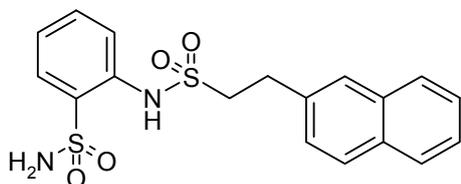
25

**Ejemplo 109****2-[2-(2-Metoxifenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida**

30 (E)-2-(2-(2-Metoxifenil)vinilsulfonamido) bencenosulfonamida (94 mg, 0.26 mmol) fue disuelta en metanol (5 mL) en una jeringuilla de 5 mL. La solución fue inyectada a la cuba-H (1 ml/min, llena de hidrógeno; 10 % Pd/C). El solvente fue luego eliminado a presión reducida y el material crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (69 mg, 73%).

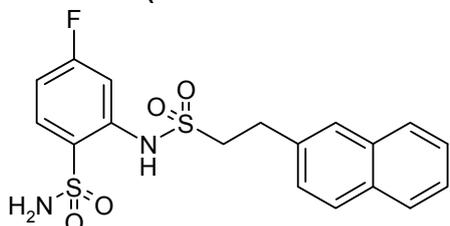
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.56 – 7.62 (m, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.53 – 3.63 (m, 2H), 3.15 – 3.25 (m, 2H). MS m/z M–H 369.

35

**Ejemplo 110****2-(2-Naftalen-2-iletilsulfonilamino)benzenosulfonamida**

El compuesto del título (45 mg, 50%) fue sintetizado usando el método general descrito para el Ejemplo 108.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.85 (dd, 1H), 7.66 – 7.76 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.30 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.17 (ddd, 1H), 3.54 – 3.64 (m, 2H), 3.12 – 3.23 (m, 2H). MS m/z M–H 389.

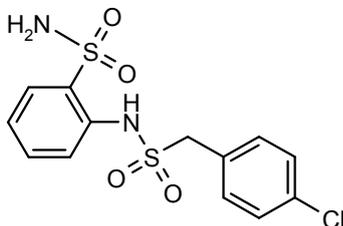
**Ejemplo 111****4-Fluoro-2-(2-naftalen-2-iletilsulfonilamino)benzenosulfonamida**

10

El compuesto del título (13 mg, 27%) fue sintetizado usando el método general descrito para el Ejemplo 70.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.89 (dd, 1H), 7.67 – 7.77 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.27 – 7.40 (m, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 3.64 – 3.73 (m, 2H), 3.14 – 3.27 (m, 2H). MS m/z M–H 407.

15

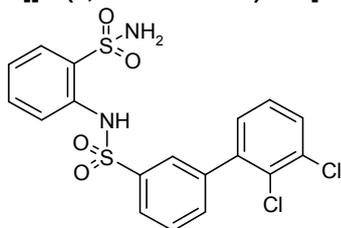
**Ejemplo 112****2-[(4-Clorofenil)metilsulfonilamino]benzenosulfonamida**

20

El compuesto del título (89 mg, 49%) fue sintetizado usando el procedimiento general descrito para el Ejemplo 72.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  ppm 7.86 – 7.90 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.29 – 7.36 (m, 4H), 7.24 – 7.28 (m, 1H), 4.57 (s, 2H). MS m/z M–H 359.

25

**Ejemplo 113****2-[[3-(2,3-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]benzenosulfonamida**

30

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0.012 mmol), fue añadido a una solución de ácido 2,3-diclorofenilborónico (57 mg, 0.30 mmol) y 2-[(3-bromofenil)-sulfonilamino]benzenosulfonamida (97 mg, 0.25 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo argón durante 15 minutos antes de la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M (0.5 mL). La reacción fue agitada durante la noche a 90 °C, filtrada y purificada por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (61 mg, 53%) como un sólido blanco.

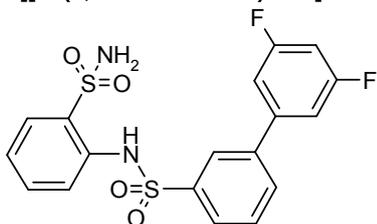
35  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.97 – 8.01 (m, 2H), 7.80–7.89 (m, 1H), 7.60 – 7.74 (m, 4H), 7.47–7.52 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.15 (t, 1H). MS m/z M–H 455/457/459.

**a) 2-[(3-Bromofenil)sulfonilamino]bencenosulfonamida**

3-Bromo-bencenosulfonil cloruro (8.34 mL, 57.9 mmol) fue añadido a una solución de 2-amino-bencenosulfonamida (9.965 g, 57.9 mmol) disuelta en piridina (90 mL). La reacción fue agitada durante 4h seguido por la eliminación del solvente *al vacío*. La mezcla de reacción fue añadida a agua y el producto fue extraído tres veces con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos fueron lavados con salmuera, secados (MgSO<sub>4</sub>), filtrados y evaporados para producir un aceite amarillo oscuro. El aceite fue disuelto en EtOAc y precipitado por la adición de heptano. El sólido fue finalmente recristalizado a partir de EtOH para dar el compuesto del título (10.784 g, 48%) como un sólido blanco.

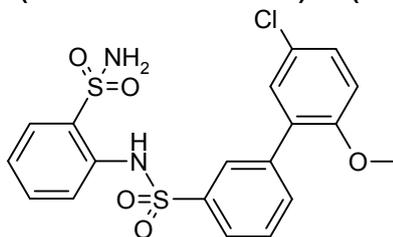
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.39 (br. s., 1H), 8.04 (t, 1H), 7.84 – 7.91 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.51 – 7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H). MS m/z M–H 389/391.

Los compuestos de los Ejemplos 114 a 121 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 113.

**Ejemplo 114****2-[[3-(3,5-difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

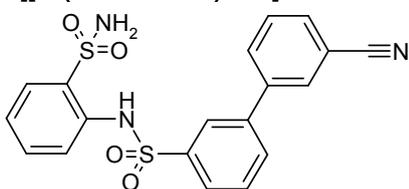
33 mg, 31%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 8.07 – 8.11 (m, 1H), 7.82 – 7.89 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.65 – 7.68 (m, 1H), 7.55 – 7.61 (m, 3H), 7.48 – 7.53 (m, 1H), 7.40 – 7.46 (m, 3H), 7.22 – 7.28 (m, 1H), 7.04 – 7.11 (m, 1H). MS m/z M–H 423.

**Ejemplo 115****3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

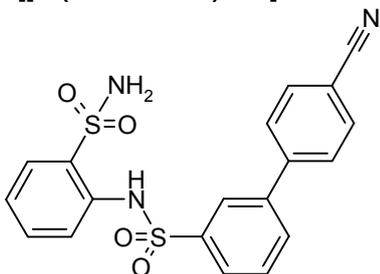
36 mg, 32%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7.96 – 8.00 (m, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.51 (dt, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 – 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 1.85 (s, 3H). MS m/z M–H 451.

**Ejemplo 116****2-[[3-(3-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

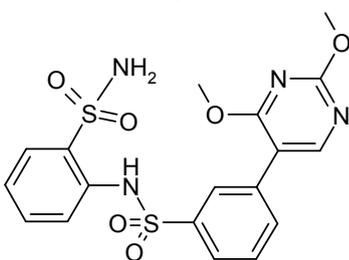
48 mg, 46%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.25 (t, 1H), 8.07 – 8.09 (m, 1H), 8.03 (ddd, 1H), 7.97 – 8.01 (m, 2H), 7.80 – 7.85 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.65 – 7.74 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H), 7.16 (ddd, 1H). MS m/z M–H 412.

**Ejemplo 117****2-[[3-(4-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

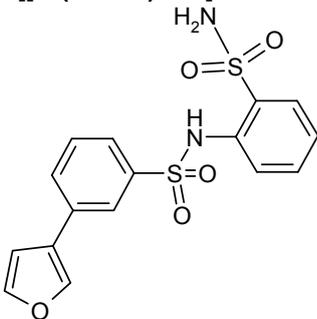
43 mg, 42%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.24 – 8.25 (m, 1H), 7.96 – 8.03 (m, 2H), 7.86 – 7.92 (m, 4H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.13 – 7.20 (m, 1H). MS m/z M–H 412.

**Ejemplo 118****3-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

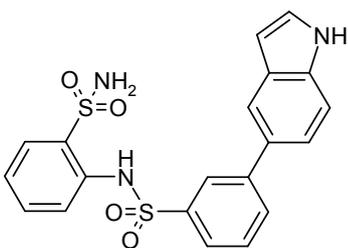
16 mg, 17%.

10  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 – 7.77 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.03 (s, 3H). MS m/z M–H 449.

**Ejemplo 119****2-[[3-(3-Furil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

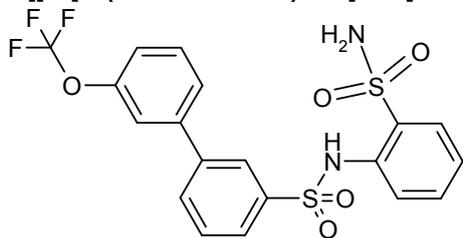
68 mg, 72%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.09 – 8.17 (m, 2H), 7.78 – 7.89 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.57 (dt, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.16 (ddd, 1H), 6.94 (dd, 1H). MS m/z M–H 377.

**Ejemplo 120****2-[[3-(1H-Indol-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

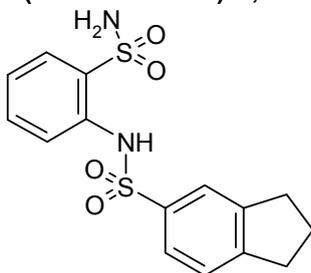
78 mg, 73%.

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.10 (t, 1H), 7.77 – 7.88 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.52 (dd, 1H). MS m/z M–H 426.

**Ejemplo 121****2-[[3-[3-(Trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

5 65 mg, 55%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.06 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.79 – 7.85 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.42 – 7.62 (m, 5H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 471.

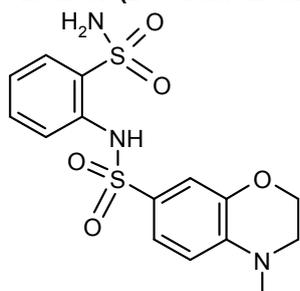
**Ejemplo 122**10 **N-(2-Sulfamoilfenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**

15

Indan-5-sulfonil cloruro (43 mg, 0.2 mmol) fue añadido una solución madre de piridina de 2-amino-bencenosulfonamida 1.34M (0.150 mL, 0.2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche seguida por la eliminación del solvente *al vacío*. La mezcla cruda fue disuelta en DMSO y purificada por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (22 mg, 32%) como un sólido blanco. MS  $m/z$  M–H 351. Tr 0.91 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 – 43).

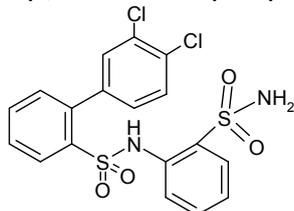
Los compuestos de los Ejemplos 123 a 131 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 122.

20

**Ejemplo 123****7-Metil-N-(2-sulfamoilfenil)-10-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trieno-3-sulfonamida**

25 31 mg, 41%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.14 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.20 – 4.28 (m, 4H), 2.82 (s, 3H). MS  $m/z$  M–H 382.

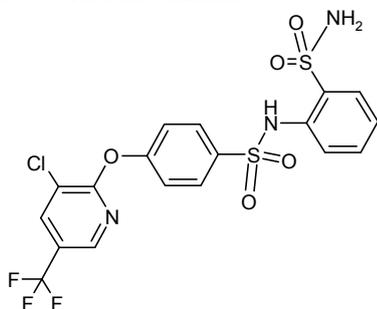
**Ejemplo 124****2-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

30

27 mg, 30%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.40 (br. s., 1H), 7.90 – 8.05 (m, 5H), 7.76 – 7.86 (m, 3H), 7.74 (s, 2H), 7.54 (br. s., 2H), 7.16 – 7.28 (m, 1H). MS m/z M–H 455.

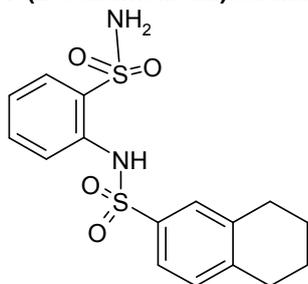
5 **Ejemplo 125**  
**2-[[4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxifenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**



67 mg, 66%.

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.40 (br. s., 1H), 8.62 (d, 1H), 8.53 – 8.55 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.83 (br. s., 3H), 7.53 – 7.60 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.22 – 7.32 (m, 1H). MS m/z M–H 506.

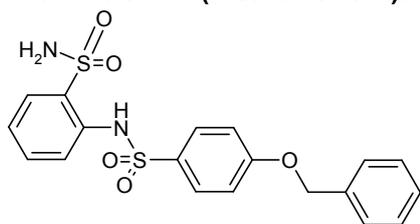
**Ejemplo 126**  
**N-(2-Sulfamoilfenil)tetralin-2-sulfonamida**



15 48 mg, 65%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.28 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.47 – 7.52 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 – 7.22 (m, 1H), 2.72 – 2.77 (m, 4H), 1.68 – 1.73 (m, 4H). MS m/z M–H 365.

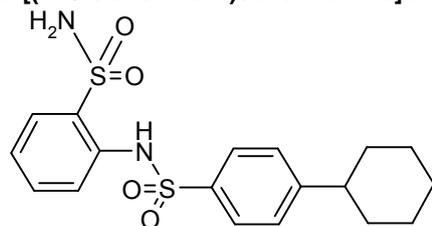
20 **Ejemplo 127**  
**4-Fenilmetoxi-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**



45 mg, 54%.

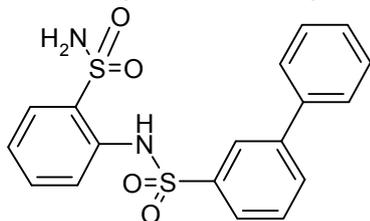
MS m/z M–H 417. Tr 1.1 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

25 **Ejemplo 128**  
**2-[(4-Ciclohexilfenil)sulfonilamino]bencenosulfonamida**



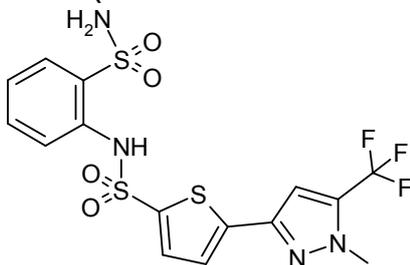
45 mg, 57%.

30 MS m/z M–H 393. TR 1.12 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

**Ejemplo 129****3-Fenil-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

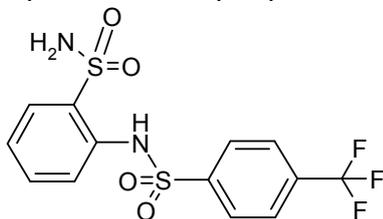
35 mg, 46%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.36 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (br. s., 2H), 7.78 (d, 1H), 7.63 – 7.70 (m, 3H), 7.47 – 7.60 (m, 4H), 7.39 – 7.45 (m, 1H), 7.19 – 7.27 (m, 1H). MS m/z M–H 387.

**Ejemplo 130****Ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico (2-sulfamoil-fenil)-amida**

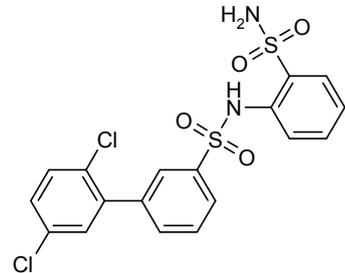
50 mg, 53%.

10 MS m/z M–H 465. Tr 0.41 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

**Ejemplo 131****N-(2-Sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida**

16 mg, 22%.

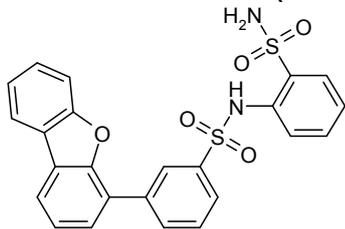
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.48 (br. s., 1H), 8.07 (d, 2H), 7.92 – 8.02 (m, 2H), 7.67 – 7.85 (m, 3H), 7.47 – 7.60 (m, 2H), 7.22 – 7.35 (m, 1H). MS m/z M–H 379.

**Ejemplo 132****2-[[3-(2,5-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]benzenosulfonamida**

25 Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0.012 mmol) fue añadido al ácido 2,5-diclorofenilborónico (57 mg, 0.30 mmol) en DMF (0.25 mL) y una solución madre de DMF de 2-[[3-(3-bromofenil)sulfonilamino]benzenosulfonamida 0.5M (0.5 mL, 0.25 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo argón durante 15 minutos antes de la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M (0.5 mL). La reacción fue agitada durante la noche a 90 °C, filtrada y purificada por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (15 mg, 13%) como un sólido blanco.

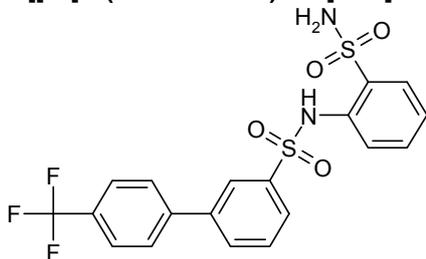
30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.37 (br. s., 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 – 7.86 (m, 5H), 7.62 (d, 1H), 7.50 – 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.25 (t, 1H). MS m/z M–H 455.

Los compuestos de los Ejemplos 133 a 143 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 132.

**Ejemplo 133****3-Dibenzofuran-4-il-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

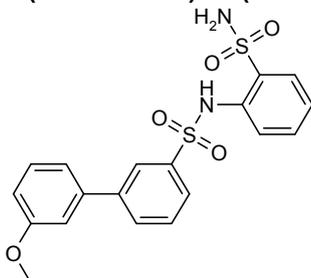
5 38 mg, 32%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.45 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 – 8.27 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.76 – 7.87 (m, 4H), 7.70 – 7.75 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 – 7.60 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (t, 1H) MS m/z M-H 477.

10 **Ejemplo 134****2-[[3-[4-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]benzenosulfonamida**

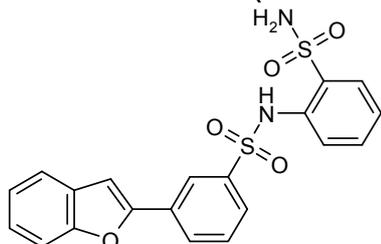
36 mg, 32%.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.37 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.75 – 7.82 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.50 – 7.62 (m, 2H), 7.24 (t, 1H). MS m/z M-H 455.

**Ejemplo 135****3-(3-Metoxifenil)-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

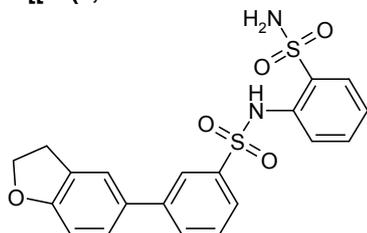
20 36 mg, 34%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.51 – 7.69 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.16 – 7.26 (m, 3H), 6.99 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H). MS m/z M-H 417.

**Ejemplo 136**25 **3-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

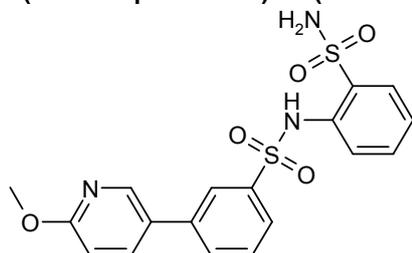
25 mg, 24%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.42 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 – 7.84 (m, 3H), 7.65 – 7.74 (m, 3H), 7.51 – 7.65 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 – 7.27 (m, 1H). MS m/z M-H 427.

**Ejemplo 137****2-[[3-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

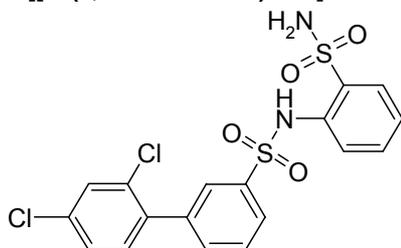
42 mg, 39%.

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (br. s., 2H), 7.78 (d, 1H), 7.52 – 7.66 (m, 5H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 3.23 (t, 2H). MS m/z M-H 429.

**Ejemplo 138****3-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

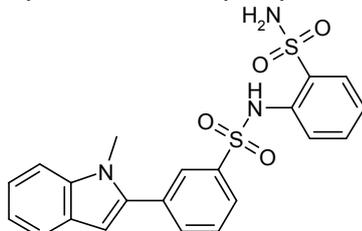
32 mg, 30%.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.35 (br. s., 1H), 8.48 (d, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (br. s., 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.50 – 7.61 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.91 (s, 3H). MS m/z M-H 418.

**Ejemplo 139****2-[[3-(2,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

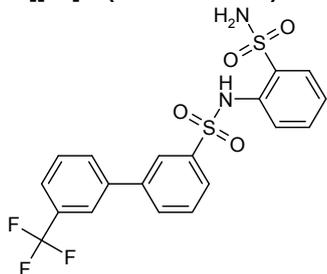
22 mg, 19%.

20 MS m/z M-H 455. Tr 0.55 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

**Ejemplo 140****3-(1-Metilindol-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

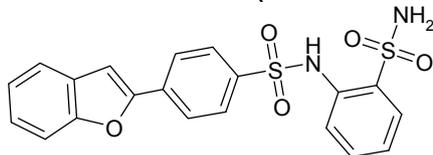
25 18 mg, 16%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.38 (br. s., 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 – 7.83 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 – 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.64 (s, 3H). MS m/z M-H 440.

**Ejemplo 141****2-[[3-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

40 mg, 36%.

5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 – 8.00 (m, 3H), 7.65 – 7.83 (m, 6H), 7.57 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.23 (t, 1H). MS  $m/z$  M–H 455.

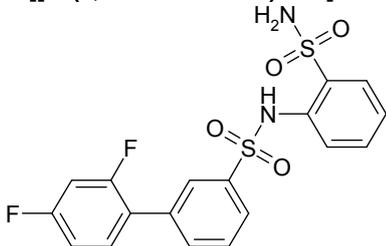
**Ejemplo 142****4-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

10

13 mg, 12%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.39 (br. s., 1H), 8.09 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.75 – 7.84 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.62 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (br. s., 2H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.21 – 7.26 (m, 1H). MS  $m/z$  M–H 427.

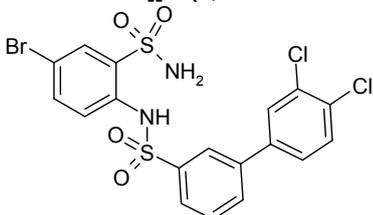
15

**Ejemplo 143****2-[[3-(2,4-Difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

12 mg, 11%.

MS  $m/z$  M–H 423. Tr 0.59 min (ver el sistema anterior en Procedimiento general para los Ejemplos 23 a 43).

20

**Ejemplo 144****5-Bromo-2-[[3-(3,4-diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

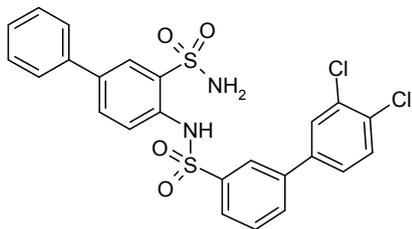
25

2-Amino-5-bromobencenosulfonamida (0.60 g, 2.39 mmol) fue disuelta en piridina (6 ml) y 3-(3,4-diclorofenil)-fenilsulfonil cloruro (0.82 g, 2.51 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante la noche. El solvente fue eliminado *a* vacío y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (0.70 g, 55% de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (br. s., 1H), 8.19 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.85 – 7.91 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.65 – 7.76 (m, 3H), 7.54 (d, 1H);

30

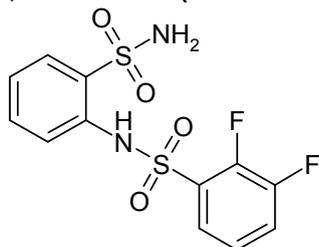
MS  $m/z$  M–H 533, 535, 537.

**Ejemplo 145****2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenil-bencenosulfonamida**

5 5-Bromo-2-[[3-(3,4-diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida (70 mg, 0.13 mmol) fue disuelta en DMF (700  $\mu$ l), luego ácido fenilborónico (20 mg, 0.16 mmol) fue añadido seguido por la adición de solución de carbonato de sodio 2M (260  $\mu$ l). La mezcla fue sometida a vacío / argón (x 3), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (8 mg, 0.05 mol %) fue añadido y la reacción se dejó agitar a 80 °C durante la noche.

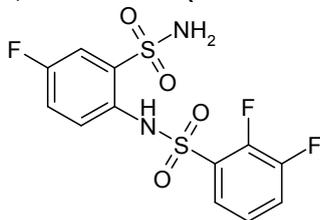
10 La mezcla de reacción fría fue filtrada y fue luego purificada por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (23 mg, 32%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.07 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.91 (ddd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.76 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 – 7.58 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.38 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.36 (m, 1 H); MS m/z M–H 531, 533.

**Ejemplo 146****2,3-Difluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

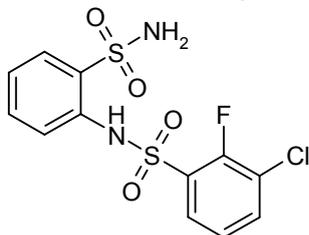
20 2-Aminobencenosulfonamida (26 mg, 0.15 mmol) fue disuelta en piridina (1 ml) y 2,3-difluorofenilsulfonil cloruro (19  $\mu$ l, 0.15 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante la noche. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (30 mg, 58%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6.77 – 6.85 (m, 1H) 7.12 – 7.27 (m, 2H) 7.31 – 7.45 (m, 2H) 7.64 – 7.78 (m, 2H); MS m/z M–H 347.

**Ejemplo 147****2,3-Difluoro-N-(4-fluoro-2-sulfamoil-fenil)bencenosulfonamida**

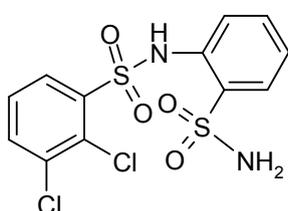
30 2-Amino-5-fluorobencenosulfonamida (29 mg, 0.15 mmol) fue disuelta en piridina (1 ml) y 2,3-difluorofenilsulfonil cloruro (19  $\mu$ l, 0.15 mmol) fue añadido y la reacción agitada durante la noche. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (25 mg, 46%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6.98 – 7.07 (m, 1H) 7.12 – 7.22 (m, 1H) 7.30 – 7.41 (m, 1H) 7.42 – 7.49 (m, 2H) 7.63 – 7.71 (m, 1H); MS m/z M–H 364.

**Ejemplo 148****3-Cloro-2-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

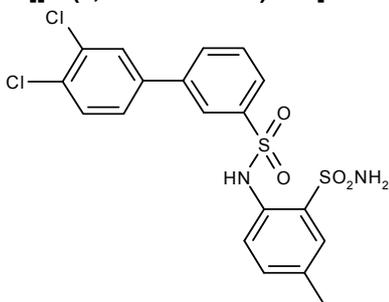
2-Aminobenzenosulfonamida (54 mg, 0.31 mmol) y 3-cloro-2-fluoro-benzenosulfonyl cloruro (47 mg, 0.21 mmol) fueron disueltos en piridina (1 ml) y la mezcla de reacción fue agitada durante 12h. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC para dar el producto (15 mg, 19%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.72 (br. s., 1H), 7.90 (t, 1H), 7.78 – 7.86 (m, 2H), 7.73 (br. s., 2H), 7.51 – 7.58 (m, 1H), 7.46 – 7.51 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.26 – 7.34 (m, 1H); MS *m/z* M–H 363.

**Ejemplo 149****2,3-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

El compuesto del título (56%) fue sintetizado usando el método general descrito para el Ejemplo 148.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.88 (br. s., 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 – 7.92 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.24 (t, 1H); MS *m/z* M–H 379, 381.

**Ejemplo 150****2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-metil-benzenosulfonamida**

A una solución de 2-(3-bromobenzenosulfonilamino)-5-metil-benzenosulfonamida (1.50 g, 3.70 mmol), ácido 3,4-diclorobencenoborónico (0.84 g, 4.44 mmol), triciclohexil fosfina (0.45 g, 1.60 mmol) y fosfato de potasio (3 g, 14.15 mmol) en DMF (10 mL), fue añadido Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.17 g, 0.74 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 10h, diluida con HCl 1N y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:3) para proporcionar el compuesto del título (0.9 g, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.23 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78–7.72 (m, 3H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.22 (s, 3H);

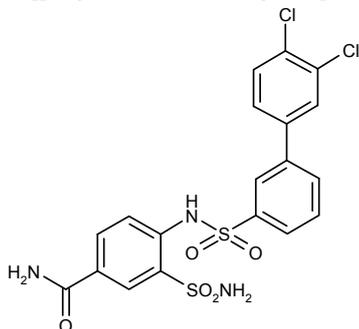
ESMS: *m/z* [M–1] 468.91 y 470.86 (Isótopos C1).

**a) 2-(3-Bromobenzenosulfonilamino)-5-metil-benzenosulfonamida**

A una solución de 2-amino-5-metil-benzenosulfonamida (Ejemplo 45a) (6.0 g, 32.3 mmol) en piridina (20 mL), 3-bromobenzenosulfonyl cloruro (8.24 g, 32.3 mmol) fue añadido en forma de porciones a 0 °C. La reacción fue agitada a TA durante 10h. La piridina fue eliminada *al vacío* a 35 °C y el residuo fue disuelto en etil acetato. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N acuoso, agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (8 g, 63%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.41–7.34 (m, 2H), 2.22(s, 3H);

ESMS: *m/z* [M–1] 402.93 y 404.95 (isótopos Br).

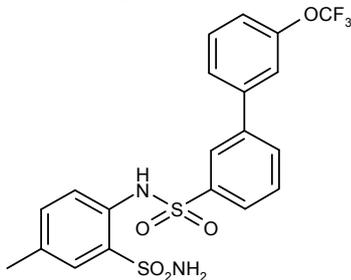
**Ejemplo 151****4-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-3-sulfamoil-benzamida**

2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-metilbenceno sulfonamida (Ejemplo 150) (0.5 g, 1.06 mmol) fue disuelta en NaOH 1N (50 mL). KMnO<sub>4</sub> (1 g, 6.33 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 4h, enfriada hasta la TA y filtrada a través de Celita. El filtrado fue tratado con bisulfito de sodio (3 g) hasta que una solución incolora fue obtenida. La mezcla de reacción fue luego acidificada hasta pH 3 por la adición de HCl 3N. El precipitado blanco resultante fue filtrado y lavado con agua para dar un producto crudo el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

A una solución de ácido 4-[[3-(3,4-diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-3-sulfamoilbenzoico (0.20 g, 0.39 mmol) en DMF (5 mL) fue añadido carbonildiimidazol (0.06 g, 0.39 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 2h, luego solución de amoníaco acuosa (30%, 2 mL) fue añadida y la solución resultante fue agitada a TA durante 2h. El pH de la mezcla de reacción fue luego ajustado hasta pH 5 usando HCl 6N y el precipitado blanco resultante fue recogido por filtración. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 7%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetona-D<sub>6</sub>): δ ppm 9.47 (br, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08–8.00 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74–7.70 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.79 (s, 1H);

ESMS: *m/z* [M-1] 499.72.

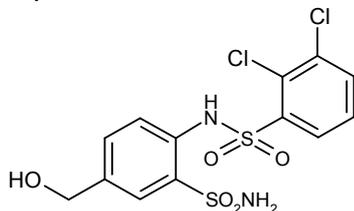
**Ejemplo 152****5-Metil-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida**

Pd(OAc)<sub>2</sub> (44 mg, 0.19 mmol) fue añadido a una solución de 2-(3-bromobencenosulfonilamino)-5-metilbencenosulfonamida (Ejemplo 150 a) (0.40 g, 0.98 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico (0.61 g, 2.96 mmol), triciclohexil fosfina (82 mg, 0.29 mmol) y fosfato de potasio (0.42 g, 1.19 mmol) en tolueno (10 mL). Unas gotas de agua fueron añadidas y la mezcla de reacción fue agitada a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego diluida con HCl 1N y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:3) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 30%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.54 – 7.81 (m, 7H), 7.49 (d, 1H) 7.42 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.23 (s, 3H);

<sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm -57.12;

ESMS: *m/z* 484.79 [M-1].

**Ejemplo 153****2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroximetil-bencenosulfonamida**

Hidruro de litio aluminio (1M en THF, 6.6 mL, 6.6 mmol) fue añadido lentamente a una solución agitada de etil éster del ácido 4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-sulfamoil-benzoico (600 mg, 1.32 mmol) en THF seco (15 mL) a -10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y la agitación se continuó durante 4h. La mezcla de reacción fue luego enfriada hasta 0 °C y apagada por la adición de agua, seguido por HCl 1N. El producto fue extraído con etil acetato, las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, y secadas sobre sulfato de sodio. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 11%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 9.86 (br. s., 1H), 8.10 – 8.30 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.84 – 2.22 (m, 1H);

ESMS: *m/z* [M-1] 408.79 y 410.75 (isótopos C1).

**a) Etil éster del ácido 4-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-3-sulfamoil-benzoico**

Una solución de ácido 4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-sulfamoil-benzoico (1.3 g, 3.05 mmol) en etanol (20 mL) fue agitada a TA y unas gotas de tionil cloruro fueron añadidas. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 7h, enfriada hasta la TA y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1.4 g, 100%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.41 (d, 1H), 8.19 – 8.31 (m, 1H), 8.00 – 8.17 (m, 4H), 7.66 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.29 (t, 3H).

**b) Ácido 4-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-3-sulfamoil-benzoico**

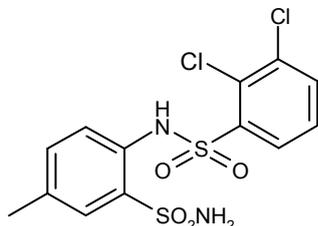
2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metil-bencenosulfonamida (Ejemplo 154) (186.1 mg, 0.47 mmol) fue disuelta en NaOH 1N (2 mL) y agua (10 mL). KMnO<sub>4</sub> (0.24 g, 1.52 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a 70 °C durante 3h, enfriada hasta la TA y filtrada a través de Celita. El filtrado fue tratado con bisulfito de sodio hasta que una solución incolora fue obtenida y la mezcla fue luego acidificada hasta pH 3 por la adición de HCl 3N. El producto fue extraído con etil acetato y la fase orgánica fue concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 62%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 8.41 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 – 8.11 (m, 4H), 7.66 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H);

ESMS: *m/z* [M-1]: 422.72 y 424.67.

**Ejemplo 154**

**2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metil-bencenosulfonamida**



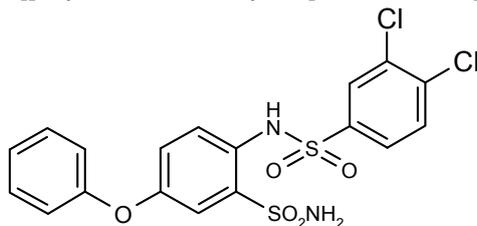
A una solución de 2-amino-5-metil-bencenosulfonamida (1.86 g, 1 mmol) en piridina (20 mL), 2,3-diclorobencenosulfonil cloruro (3.0 g, 1.25 mmol) fue añadido a 0 °C. La reacción fue agitada a TA durante 17h. La piridina fue eliminada *al vacío* y el residuo fue disuelto en etil acetato. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N acuoso, agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (2.4 g, 60%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 9.77 (br. s., 1H), 8.02 – 8.25 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.47 – 7.73 (m, 2H), 7.04 – 7.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H);

ESMS: *m/z* [M-1]: 392.85 y 394.67 (isótopos C1).

**Ejemplo 155**

**2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenoxi-bencenosulfonamida**



A una solución de 2-(3-bromofenilsulfonamido)-5-fenoxibencenosulfonamida (241.5 mg, 0.5 mmol), ácido 3,4-diclorobencenoborónico (190.8 mg, 1.0 mmol), triciclohexil fosfina (50 mg, 0.18 mmol) y fosfato de potasio (340 mg, 1.6 mmol) en DMF (10 mL), fue añadido Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 7h, diluida con HCl 1N y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato

de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 15%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 9.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.73 – 7.81 (m, 3H), 7.64 – 7.73 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.13 – 7.26 (m, 2H), 6.99 (d, 2H);

ESMS:  $m/z$  [M–1] 546.80 y 548.69 (isótopos C1).

#### a) 2-(3-Bromofenilsulfonamido)-5-fenoxibencenosulfonamida

A una solución de 2-amino-5-fenoxibencenosulfonamida (528 mg, 2 mmol) en piridina (15 mL), 3-bromobencenosulfonil cloruro (669.3 mg, 2.3 mmol) fue añadido en forma de porciones a 0 °C. La reacción fue agitada a TA durante la noche. La piridina fue eliminada *al vacío* y el residuo fue disuelto en etil acetato. La fase orgánica fue lavada con HCl 1N acuoso, agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:3) como eluyente para dar el compuesto del título (700 mg, 72%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 9.30 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 – 7.91 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 – 7.27 (m, 2H), 7.01 (d, 2H); ESMS:  $m/z$  [M–1] 480.88 y 482.83 (isótopos Br).

#### b) 2-Amino-5-fenoxibencenosulfonamida

La mezcla de 7-fenoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2-H-benzo [1,2,4] tiadiazin-3-ona (18.0 g, 61.8 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso (50% v/v, 1 L) fue calentada a 105 °C durante 7h. La solución clara fue luego enfriada hasta 0 °C y neutralizada usando NaOH 5N. El producto fue extraído con etil acetato. Los extractos combinados fueron lavados con agua y concentrados a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (4.0 g, 24%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 7.27 – 7.41 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.76 (s, 2H).

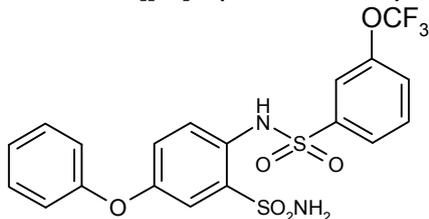
#### c) 7-Fenoxi-1,1-dioxo-1,4-dihidro-2-H-benzo [1,2,4] tiadiazin-3-ona

4-Fenoxibenzenamina (18.4 g, 101.1 mmol) disuelta en nitrometano (30 mL) fue añadido lentamente durante 25 minutos a una solución de clorosulfonil isocianato (16.4 g, 115.8 mmol) en nitrometano (100 mL) a –5 °C. La suspensión fue agitada a –5 °C durante unos 15 minutos adicionales y  $\text{AlCl}_3$  (16.8 g, 125.9 mmol) fue añadido en forma de porciones. La mezcla de reacción fue luego calentada a 105 °C durante 30 minutos. La solución caliente fue vertida sobre hielo (1L) y el precipitado resultante fue filtrado y lavado con agua (300 mL). El sólido fue luego disuelto en solución de bicarbonato de sodio acuosa caliente (10 g/200 mL), tratada con carbón, y filtrada. La solución fría fue neutralizada usando HCl 6N y el precipitado blanco resultante fue filtrado, lavado con agua y secado para proporcionar el compuesto del título (18 g, 62%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 11.21 (s, 1H), 7.40 – 7.47 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 – 7.31 (m, 2H), 7.17 – 7.25 (m, 2H), 7.07 (d, 2H).

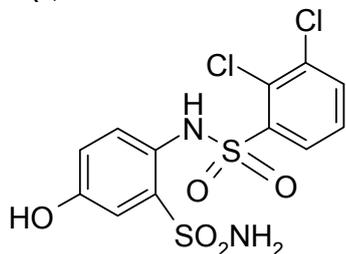
#### Ejemplo 156

#### 5-Fenoxi-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida



A una solución de 2-(3-bromofenilsulfonamido)-5-fenoxibencenosulfonamida (Ejemplo 155a) (150.0 mg, 0.31 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)bencenoborónico (192 mg, 0.93 mmol), triciclohexil fosfina (25 mg, 0.09 mmol) y fosfato de potasio (131 mg, 0.62 mmol) en DMF (10 mL), fue añadido  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (14 mg, 0.06 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante la noche, diluida con HCl 1N y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando metanol/DCM (1: 99) para proporcionar el compuesto del título (92 mg, 53%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.00 (s, 1H), 7.82 – 7.88 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.52 – 7.64 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (dd, 3H), 7.09 – 7.18 (m, 2H), 6.93 (d, 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm –59.72; ESMS:  $m/z$  [M–1] 562.92.

**Ejemplo 157****2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroxi-bencenosulfonamida**

5 A una solución de 2-(2,3-dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metoxi-bencenosulfonamida (4.8 g, 11.68 mmol) en DCM (200 mL) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{BBr}_3$  (1M en DCM, 60 mL, 60 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada hasta  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , apagada por la adición de metanol (20 mL) y los volátiles fueron eliminados a presión reducida. El residuo fue particionado entre agua (50 mL) y etil acetato (100 mL). La fase orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue recrystalizado a partir de metanol para

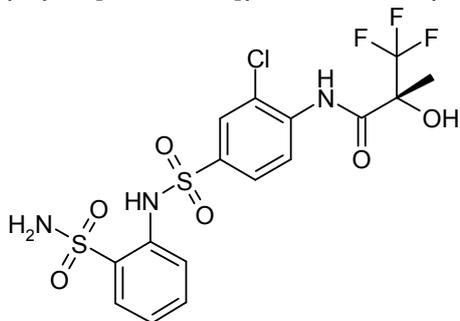
10 proporcionar el compuesto del título (4.6 g, 65%).  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 10.04 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.86 – 8.12 (m, 2H), 7.41 – 7.70 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H);

ESMS:  $m/z$  [M-1] 394.80 y 396.76 (isótopos C1).

**15 a) 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metoxi-bencenosulfonamida**

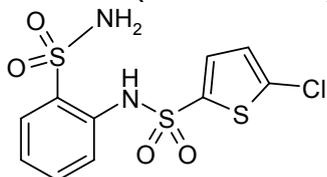
A una solución de 2-amino-5-metoxi-bencenosulfonamida (2.73 g, 13.43 mmol) en piridina (25 mL), 2,3-diclorobencenosulfonil cloruro (3.68 g, 15.0 mmol) fue añadido lentamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada a TA durante la noche y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue luego particionado entre etil acetato y HCl 1N. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando etil acetato/hexano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (4.8 g, 87%).

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.64 (br. s., 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.71 (s, 2H) 7.55 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.01 – 7.17 (m, 1H), 3.73 (s, 3H).

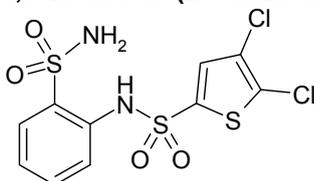
**25 Ejemplo 158****(2R)-N-[2-Cloro-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanamida**

A una solución de 3-cloro-4-[[2-(2R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil]amino]bencenosulfonil cloruro (110 mg, 0.3 mmol) en DCM (5 ml) y piridina (30  $\mu\text{l}$ , 0.33 mmol) fue añadido DMAP (~2 mg) seguido por 2-aminobencenosulfonamida (52 mg, 0.3 mmol). La mezcla resultante fue agitada a TA durante 18h. La solución fue concentrada y particionada entre etil acetato (6 ml) y HCl 1M (5 ml). La capa orgánica fue separada, lavada con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporada para dar una goma la cual fue disuelta en una cantidad pequeña de etil acetato y luego iso-hexano fue añadido para precipitar el compuesto del título como un sólido.

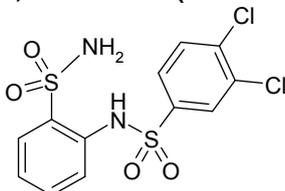
35 LCMS 502.2 (M+H), Tr 7.64 min. [Columna: HYPERSIL ODS; Tasa de Flujo: 1.5 ml /min; Detector de Longitud de Ondas: 254 nm; Solvente A: 0.1% Ácido Fórmico en Agua; Solvente B: 0.1% Ácido Fórmico en Acetonitrilo; Gradiente: 5 –95% B]

**Ejemplo 159****5-Cloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida**

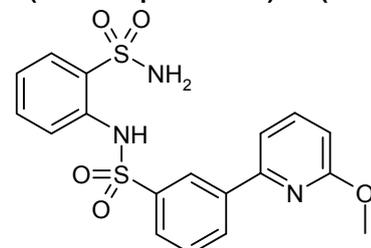
- 5 A una solución de 2-aminobencenosulfonamida (172 mg) en piridina (3 ml) fue añadido 5-clorotiofeno-2-sulfonil cloruro (217 mg) y la mezcla resultante fue calentada a 60 °C durante 18h. La mezcla fue concentrada y luego particionada entre DCM (20 ml) y HCl 2N (10 ml). Los productos orgánicos fueron separados, secados (MgSO<sub>4</sub>) y evaporados hasta una goma la cual fue purificada por cromatografía en sílice eluyendo con un gradiente de etil acetato / hexano para dar el compuesto del título como un sólido (201 mg).
- 10 LCMS 351, 353 (M-H, patrón Cl); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.35 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.85 (d, 1H, 9.5 (bs, 1H).

**Ejemplo 160****4,5-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida**

- 15 El compuesto del título fue preparado usando el método general descrito en el Ejemplo 159 pero usando 4,5-diclorotiofeno-2-sulfonil cloruro.
- LCMS 386, 388, 390 (M-H, patrón Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.35 (m, 1H), 7.55-7.9 (m, 6H), 9.6 (bs, 1H).

**Ejemplo 161****3,4-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

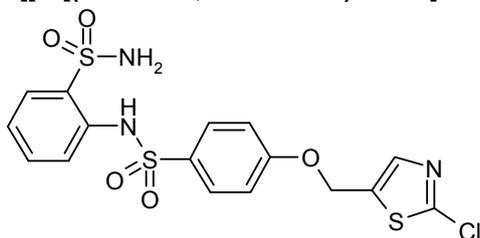
- 20 El compuesto del título fue preparado usando el método general descrito en el Ejemplo 159 pero usando 3,4-diclorofenilsulfonil cloruro.
- 25 LCMS 380, 382, 384 (M-H, patrón Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.3 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.82 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 9.5 (bs, 1H).

**Ejemplo 162****3-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

- 30 Aducto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio dicloruro metileno cloruro (14 mg, 0.02 mmol) fue añadido a una solución de pinacol éster del ácido 6-metoxi piridina-2-borónico (135 mg, 0.57 mmol), 2-[(3-bromofenil)sulfonilamino]bencenosulfonamida (150 mg, 0.38 mmol) (ver el Ejemplo 113a) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.18 mg, 1.72 mmol) en THF:agua, 10:1 (4 mL). La mezcla de reacción fue calentada en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. Un poco de DCM fue añadido seguido por salmuera y la capa acuosa fue extraída dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después de la filtración y la evaporación el crudo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (30 mg, 19%) como un aceite amarillo.
- 35

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.57 (t, 1H), 8.22 (ddd, 1H), 7.92 (ddd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.40 (ddd, 1H), 7.00 – 7.10 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.95 (br. s., 2H), 1.94 (s, 3H). MS m/z M+H 420, M-H 418.

5 **Ejemplo 163**  
**2-[[4-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

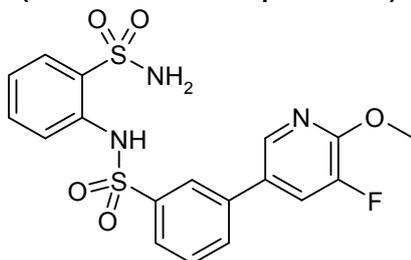


10 A 2-aminobencenosulfonamida (53 mg, 0.308 mmol) en piridina (1 mL) fue añadido 4-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetoxi)-  
 bencenosulfonil cloruro (100 mg, 0.308 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 40h. Un poco de conversión  
 fue observado pero se formó mucho sólido. Más 2-aminobencenosulfonamida (53 mg, 0.308 mmol) y DCM (1 mL)  
 fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Después de la eliminación de la piridina soplando  
 con gas nitrógeno, el residuo fue purificado por HPLC preparativa (Columna XTerra MS C8, buffer de acetato de amonio  
 / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (30 mg, 21%) como un sólido blanco hueso.

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.81 – 7.87 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 – 7.67 (m, 2H), 7.43 (ddd, 1H), 7.12 (t, 1H),  
 7.05 – 7.09 (m, 2H), 5.30 (s, 2H).  
 MS m/z M+H 460/462, M-H 458/460.

Los compuestos de los Ejemplos 164 a 172 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 113.

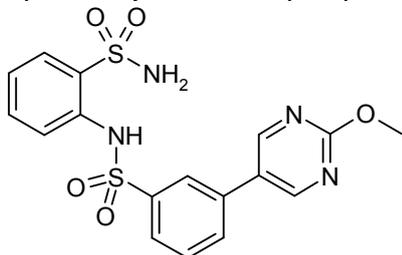
20 **Ejemplo 164**  
**3-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**



33 mg, 31%.

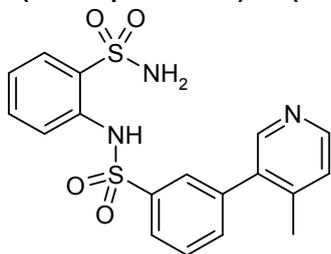
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.15 (d, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.79 – 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.75 (dd,  
 1H), 7.57 (t, 1H), 7.46 – 7.53 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.04 (s, 3H). MS m/z M+H 438, M-H 436.

**Ejemplo 165**  
**3-(2-Metoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**



30 35.1 mg, 83%.

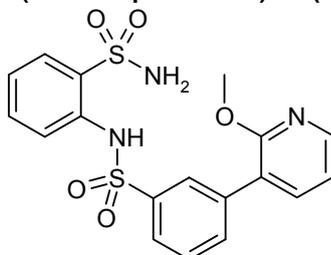
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.37 (br s, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.23 (br s, 1H), 7.45 – 8.08 (m, 8H), 7.23 (br s, 1H),  
 3.98 (s, 3H). MS m/z M+H 421, M-H 419.

**Ejemplo 166****3-(4-Metilpiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

5 32.8 mg, 43%.

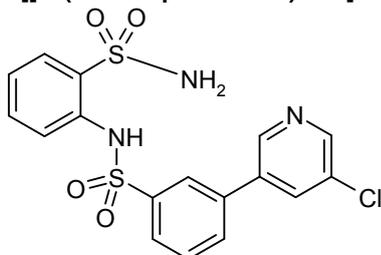
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.40 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 7.92 (ddd, 1H), 7.72 – 7.83 (m, 4H), 7.65 – 7.71 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.53 (ddd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 2.10 (s, 3H). MS  $m/z$  M+H 404, M-H 402.

10

**Ejemplo 167****3-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

15 7 mg, 9%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.15 (dd, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.85 (ddd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.66 – 7.73 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.13 – 7.19 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H). MS  $m/z$  M+H 420, M-H 418.

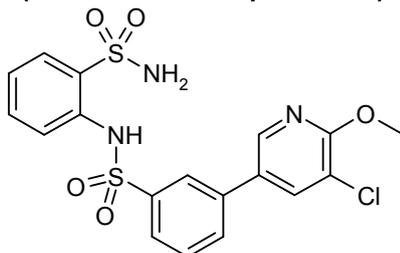
**Ejemplo 168****2-[[3-(5-Cloropiridin-3-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

20

30 mg, 37%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 – 8.16 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.46 (dt, 1H), 7.12 (t, 1H). MS  $m/z$  M+H 423/425, M-H 421/423.

25

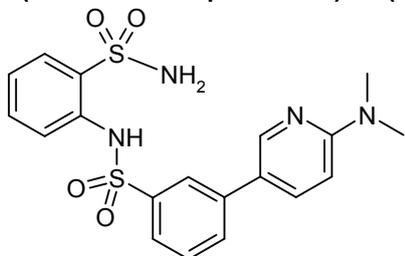
**Ejemplo 169****3-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

39 mg, 45%.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (br. s., 1H), 8.46 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.57 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 1H), 7.15 – 7.28 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

MS m/z M+H 454/456, M-H 452/454.

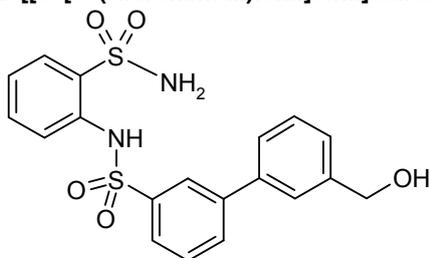
5

**Ejemplo 170****3-(6-Dimetilaminopiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

33 mg, 40%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (br. s., 1H), 8.42 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.72 – 7.82 (m, 4H), 7.46 – 7.63 (m, 3H), 7.09 – 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.07 (s, 6H). MS m/z M+H 433, M-H 431.

10

**Ejemplo 171****2-[[3-[3-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

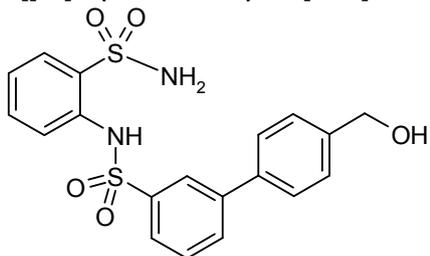
35 mg, 44%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.09 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 – 7.83 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.51 – 7.58 (m, 2H), 7.35 – 7.50 (m, 4H), 7.12 (t, 1H), 4.67 (s, 2H).

MS m/z M-H 417.

15

20

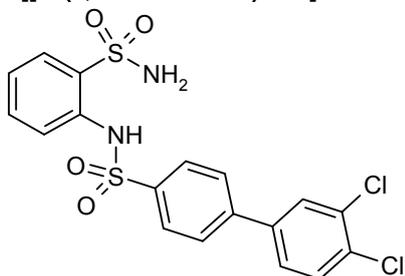
**Ejemplo 172****2-[[3-[4-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

28 mg, 35%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.38 (br. s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.51 – 7.69 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 5.27 (t, 1H), 4.56 (d, 2H). MS m/z M-H 417.

25

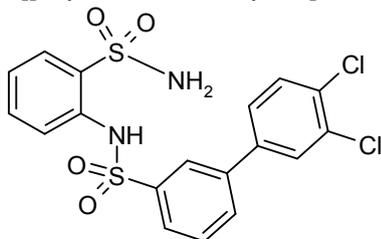
Los compuestos de los Ejemplos 173 a 176 fueron preparados usando el método general descrito para el Ejemplo 163.

**Ejemplo 173****2-[[4-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

117 mg, 64%.

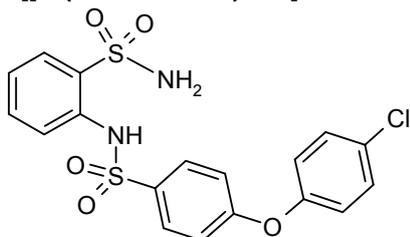
5  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.41 (s, 1H), 7.97 – 8.05 (m, 3H), 7.91 – 7.97 (m, 2H), 7.75 – 7.86 (m, 3H), 7.74 (s, 2H), 7.48 – 7.59 (m, 2H), 7.18 – 7.28 (m, 1H). MS m/z M–H 455/457/459.

10

**Ejemplo 174****2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

135 mg, 74%.

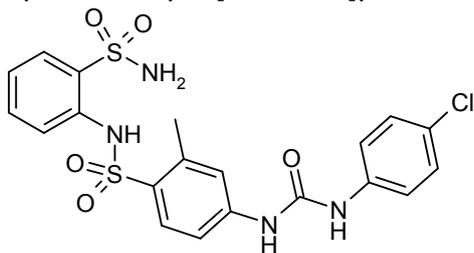
15  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.35 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 – 7.70 (m, 2H), 7.50 – 7.60 (m, 2H), 7.24 (t, 1H). MS m/z M–H 455/457/459.

**Ejemplo 175****2-[[4-(4-Clorofenoxi)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida**

154 mg, 88%.

20  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.29 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.45 – 7.57 (m, 4H), 7.24 (ddd, 1H), 7.13 – 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, 2H). M–H 437/439.

25

**Ejemplo 176****3-(4-Clorofenil)-1-[3-metil-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]urea**

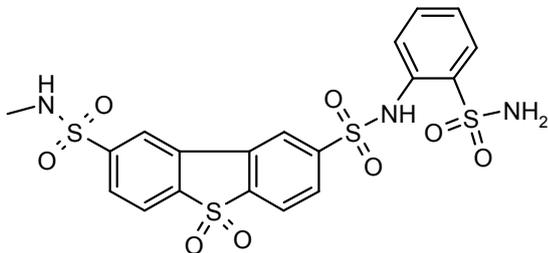
131 mg, 66%.

30  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.44 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.44 – 7.50 (m, 3H), 7.37 – 7.43

(m, 2H), 7.30 – 7.36 (m, 2H), 7.17 (ddd, 1H), 2.55 (s, 3 H). M+H 495/497 M–H 493/495.

### Ejemplo 177

#### N-Metil-N'-(2-sulfamoilfenil)dibenzo[b,d]tiofeno-2,8-disulfonamida 5,5-dióxido



5 Peróxido de hidrógeno (35%, 1.2 ml) fue añadido a una suspensión de N-metil-N'-(2-sulfamoilfenil)dibenzo[b,d]tiofeno-2,8-disulfonamida (160 mg) en ácido acético (1.8 ml) y la mezcla fue calentada a 100 °C durante 1h. La mezcla fue diluida con agua (5 ml), el sólido fue recuperado por filtración, lavado con agua y secado para dar el compuesto del título (86 mg, 51%).

10 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47 (s, 3H), 7.27 (brs, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.73 (m, 4H), 8.03 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.7 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.5 (brs, 1H).  
Espectro de masa : EI 542.8.

15 **a) N-Metil-N'-(2-sulfamoilfenil)dibenzo[b,d]tiofeno-2,8-disulfonamida**  
8-(Metilsulfamoil)dibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonil cloruro (200 mg) fue añadido a una solución de 2-aminobencenosulfonamida (191 mg) en sulfolano (2 ml). La mezcla fue agitada a TA durante 20h luego diluida con ácido clorhídrico 1N. El sólido fue recuperado, lavado con ácido clorhídrico 1N y secado para dar el compuesto del título (196 mg, 72%).  
Espectro de masa : EI 511.1.

20 **b) 8-(Metilsulfamoil)dibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonil cloruro**  
N-Metildibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonamida (1.56 g) fue añadido a ácido clorosulfónico (3.27 g) y la mezcla fue agitada a TA durante 5h. La mezcla fue luego tratada con agua fría con hielo, el precipitado fue filtrado, lavado con agua fría y secado para dar el compuesto del título (1.6 g, 76%).

25 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.49 (s, 3H), 7.53 (brs, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

30 **c) N-Metildibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonamida**  
Un exceso grande de metilamina acuosa fue añadido a una suspensión de dibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonil cloruro (2.83 g) en sulfolano (15 ml) y la mezcla fue agitada a TA durante 3h. La mezcla de reacción fue diluida con agua, y el precipitado fue recuperado, lavado con agua, secado y purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de etil acetato : DCM de 0:100 a 10:90 para dar el compuesto del título (1.79 g, 64%).

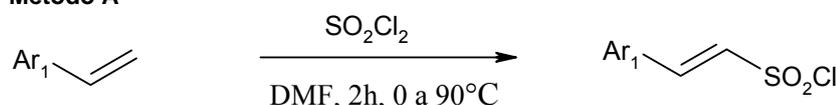
35 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.48 (s, 3H), 7.52 (brs, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.75 (s, 1H).

40 **d) Dibenzo[b,d]tiofeno-2-sulfonil cloruro**  
BuLi (2.5M, 10 ml) fue añadido en forma de gotas a una suspensión de 2-bromodibenzo[b,d]tiofeno (6.31 g) (N.M. Cullinane, J. Chem. Soc. 1936, 1435) en éter seco (80 ml) bajo argón a -5 °C, y la mezcla fue agitada a esta temperatura durante 15 minutos. Esta solución fue añadida a una solución agitada de dióxido de azufre (80 ml) en éter (80 ml) a -50 °C durante 5 minutos, la mezcla fue agitada durante 15 minutos a -50 °C y la temperatura de la mezcla de reacción se dejó luego alcanzar la TA durante 1h. El solvente fue evaporado y el residuo fue secado *al vacío* durante la noche. La sal de litio fue suspendida en éter (150 ml), sulfuril cloruro (3.24 g) fue añadido a 0 °C y la mezcla fue agitada a TA durante 1h. La mezcla fue concentrada hasta secarse para dar el compuesto del título (6.8 g, 100%).

45 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.53 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.52 (s, 1H).

### Procedimiento general para la síntesis de los estirenil sulfonil cloruros

#### Método A

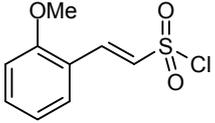
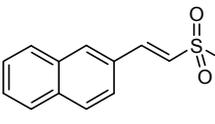
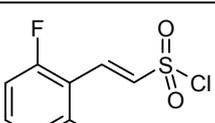
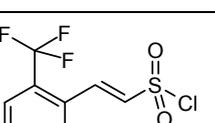
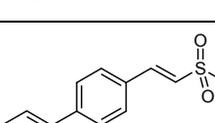
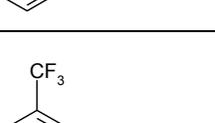
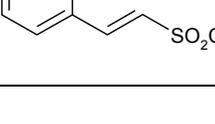


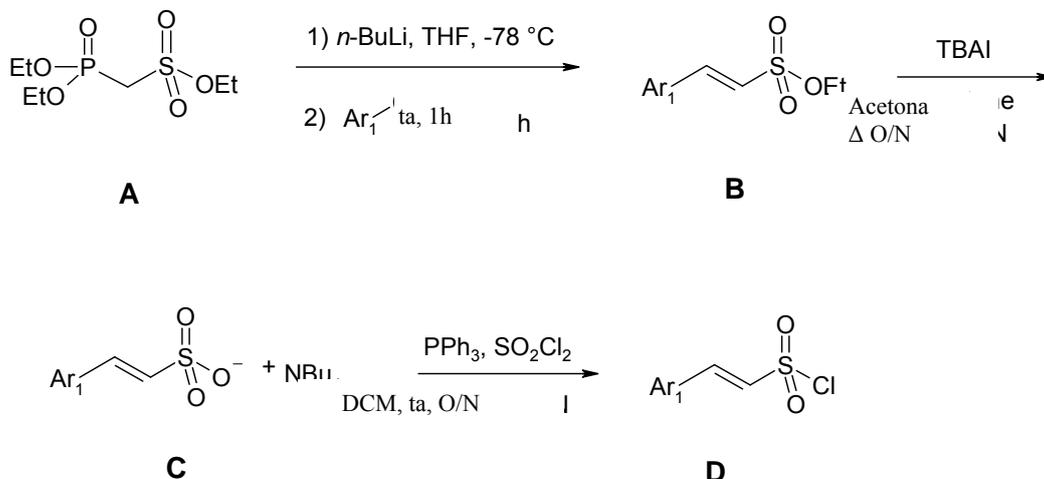
Sulfuril cloruro (360 mmol) fue añadido en forma de gotas a DMF anhidro vigorosamente agitado (30 mL) a 0 °C mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA y la agitación se continuó durante 30 minutos. El derivado de estireno apropiado (36 mmol) fue luego añadido en una

porción y la solución resultante fue calentada a 90 °C durante 2h. La mezcla de reacción fue enfriada, vertida sobre hielo triturado y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con agua fría, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando 2% etil acetato/hexano como eluyente, seguido por la recrystalización a partir de éter/pentano para proporcionar la muestra pura.

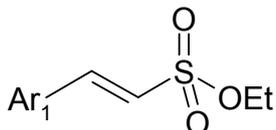
Los compuestos listados en la Tabla 1 fueron sintetizados siguiendo este método.

Tabla 1

Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
	5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.88 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.05–6.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 213 para el ácido sulfónico correspondiente (M = 214). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>3</sub> S Calc.: C, 46.46; H, 3.90. Encontrado: C, 46.91; H, 4.01.
	17%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.05 (s, 1H), 7.95–7.85 (m, 4H), 7.66–7.57 (m, 3H), 7.37 (d, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 233 para el ácido sulfónico correspondiente (M = 234). CHN para C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>2</sub> S Calc.: C, 57.03; H, 3.59. Encontrado: C, 57.20; H, 3.64.
	40%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55–7.48 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 2H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 219 para el ácido sulfónico correspondiente (M = 220). CHN para C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> ClF <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S Calc.: C, 40.26; H, 2.11. Encontrado: C, 40.27; H, 2.28.
	39%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.13 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.82–7.62 (m, 3H), 7.23 (d, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 251 para el ácido sulfónico correspondiente (M = 252). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S Calc.: C, 39.94; H, 2.23. Encontrado: C, 40.30; H, 2.44.
	15%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.78 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.55–7.42 (m, 3H), 7.27 (d, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 259 para el ácido sulfónico correspondiente (M = 260). CHN para C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>2</sub> S Calc.: C, 60.32; H, 3.98. Encontrado: C, 60.79; H, 3.60.
	54%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.85 – 7.72 (m, 4H) 7.64 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1H) 7.32 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 250 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=252.21) CHN para C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S, Calc: C, 39.94; H, 2.23; Encontrado: C, 40.12; H, 2.39;
	7%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.78 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 7.57 – 7.47 (m, 2H) 7.41 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 7.26 (d, 1H) 7.23 – 7.15 (m, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 200.89 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=202.20) CHN para C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> ClFO <sub>2</sub> S, Calc: C, 43.55; H, 2.74; Encontrado: C, 43.72; H, 2.82;

**Método B**

5

**Método B.1 Síntesis de los etil ésteres del ácido ariltenosulfónico**

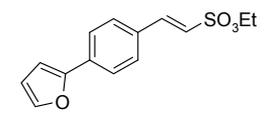
10 Una solución 2.5M de *n*-butillitio en hexanos (15.40 mmol) fue añadida en forma de gotas a una solución agitada de etil éster del ácido (dietoxifosforil)metanosulfónico **A** (15.40 mmol) en THF (160 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos, luego una solución del aldehído apropiada (14.10 mmol) en THF (5 mL) fue añadida en forma de gotas. Después que la adición fue completada, la mezcla de reacción fue calentada hasta la TA, agitada durante 1h, y apagada con salmuera. La mayor parte del THF fue luego eliminado *al vacío* y DCM (200 mL) fue añadido. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera (3 x 100 mL), secada sobre  $\text{MgSO}_4$  y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue purificado en gel de sílice usando hexano / etil acetato (2 : 1) para proporcionar el éster **B**.

15

Los compuestos listados en la Tabla 2 fueron sintetizados siguiendo este procedimiento.

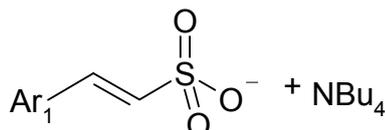
20 **Tabla 2**

Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
	99%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.71 (d, 1H), 7.58–7.48 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.40 (t, 3H). ESMS $m/z$ [M+1] 320 y 322 (isótopos Br).
	91%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.54 (d, $J=15.60$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8.58$ Hz, 2H) 7.24 (s, 2H) 6.68 (d, $J=15.60$ Hz, 1H) 4.22 (q, $J=7.15$ Hz, 2H) 2.51 (s, 3H) 1.40 (t, $J=7.22$ Hz, 3H).
	77%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.74 (d, $J=8.19$ Hz, 2H) 7.66 – 7.56 (m, 3H) 6.87 (d, $J=15.60$ Hz, 1H) 4.28 (q, $J=7.02$ Hz, 2H) 1.43 (t, $J=7.22$ Hz, 3H).
	99%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.620 – 7.50 (m, 3H) 7.18 (d, $J=8.22$ Hz, 2H) 6.77 – 6.63 (m, 1H) 6.57 (t, 1H) 4.24 (q, $J=7.04$ Hz, 2H) 1.41 (t, $J=7.24$ Hz, 3H).

	81%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.72 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2H) 7.59 (d, <i>J</i> =15.65 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 3H) 6.77 (d, <i>J</i> =3.52 Hz, 1H) 6.73 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 6.52 (dd, <i>J</i> =3.52, 1.96 Hz, 1H) 4.24 (q, <i>J</i> =7.04 Hz, 2H) 1.41 (t, <i>J</i> =7.04 Hz, 3H).
---	-----	--

### Método B.2 Síntesis de ariltenosulfonil cloruro D

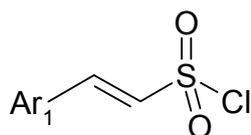
#### 5 Paso i) Ariltenosulfonatotetrabutil-amonio C



10 Yoduro de tetrabutil-amonio (18.10 mmol) fue añadido a una solución de etil éster del ácido ariltenosulfónico B (15.08 mmol) en acetona (500 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue luego enfriada hasta la TA y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado en gel de sílice usando DCM / metanol (95 : 5) para proporcionar una mezcla de C y yoduro de tetrabutil-amonio. El residuo aceitoso fue luego triturado con dietil éter para proporcionar C (contaminado con yoduro de tetrabutilamonio) el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional.

15

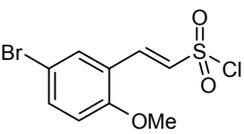
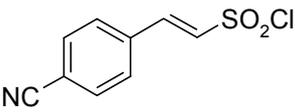
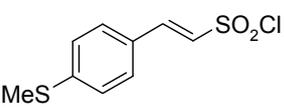
#### Paso ii) Ariltenosulfonil cloruro D

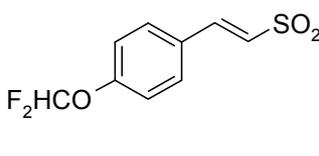
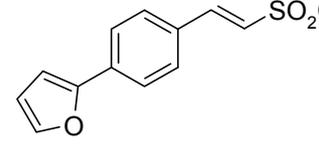


20 Sulfuril cloruro (1.72 g, 12.7 mmol) fue añadido a una solución de trifenilfosfina (3.09 g, 11.8 mmol) en DCM seco (50 mL) a 0 °C. La mezcla fue agitada a 0 °C durante 15 minutos la sal de amonio cruda (5.8 mmol, preparada como se describe en el paso i) disuelta en DCM (20 mL) fue añadida. La solución resultante se dejó calentar hasta la TA y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue luego concentrada a presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía flash de columna usando 1–5% etil acetato/hexano para dar sulfonyl cloruro D.

25 Los compuestos listados en la Tabla 3 fueron sintetizados siguiendo este método.

Tabla 3

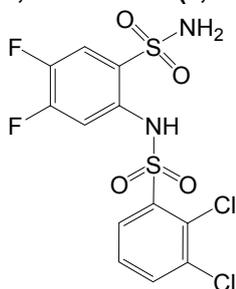
Estructura	Rendimiento <sup>a)</sup>	Datos analíticos
	44%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.78 (d, 1H), 7.58–7.54 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.95 (s, 3H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 290 y 292 (isótopos Br) para el ácido sulfónico correspondiente (M = 293). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> BrClO <sub>3</sub> S Calc.: C, 34.69; H, 2.59 Encontrado: C, 34.39; H, 2.70.
	56%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.77 (t, <i>J</i> =8.22 Hz, 2H) 7.74 – 7.63 (m, 3H) 7.33 (d, <i>J</i> =14.87 Hz, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 207.88 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=209.22). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub> S, Calc: C, 47.48; H, 2.66; N, 6.15 Encontrado: C, 47.48; H, 2.76; N, 6.20
	34%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.68 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2H) 7.30 – 7.24 (m, 2H) 7.17 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 2.53 (s, 3H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 228.93 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=230.30). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClO <sub>2</sub> S <sub>2</sub> , Calc: C, 43.46; H, 3.65; S, 10.89 Encontrado: C, 43.71; H, 3.96.

	49.5%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.71 (d, <i>J</i> =14.87 Hz, 1H) 7.58 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2H) 7.28 – 7.14 (m, 3H) 6.80 – 6.39 (m, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 248.98 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=250.22). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S, Calc: C, 40.23; H, 2.63; Encontrado: C, 40.60; H, 2.79.
	33%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.80 – 7.60 (m, 3H) 7.61 – 7.51 (m, 3H) 7.22 (d, <i>J</i> =15.26 Hz, 1H) 6.81 (d, <i>J</i> =3.52 Hz, 1H) 6.53 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1H). ESMS <i>m/z</i> [M–1] 248.91 para el ácido sulfónico correspondiente, (M=250.27). CHN para C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClF <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S, Calc: C, 53.64; H, 3.38; Encontrado: C, 53.58; H, 3.49.

a) rendimiento calculado durante 2 pasos

### Ejemplo 178

#### 2,3-Dicloro-N-(4,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida



5

2-Amino-4,5-difluorobencenosulfonamida (99 mg, 0.48 mmol) y diclorobencenosulfonil cloruro (152 mg, 0.62 mmol) fueron disueltos en piridina anhidra (2 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 24 h. El solvente fue evaporado *al vacío*, se añadió agua y el producto fue extraído con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. La purificación por HPLC preparativa dio 107 mg (54% de rendimiento) del compuesto del título.

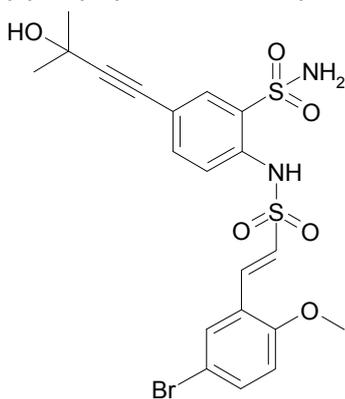
10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ ppm 8.30 (dd, 1 H) 7.88 (dd, 1 H) 7.76 (dd, 1 H) 7.62 (t, 1 H) 7.42 (dd, 6.95 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 415, 417 [M–1]–.

15

### Ejemplo 179

#### (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ínil)bencenosulfonamida

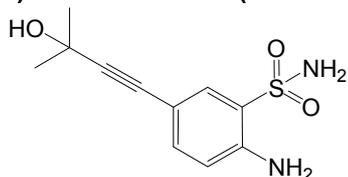


El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 16% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ínil)bencenosulfonamida y (E)-2-(5-bromo-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro (93 mg, 0.30 mmol). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

20

MS (ESI) *m/z* 527,529 [M–1]–.

## a) 2-amino-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ynil)benzenosulfonamida

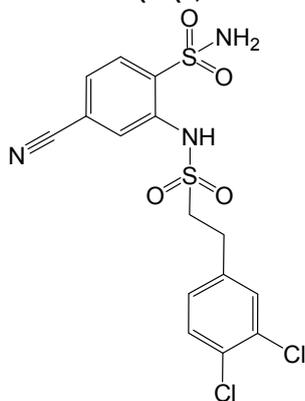


5 2-Amino-5-bromobenzenosulfonamida (2 g, 7.96 mmol), yoduro de cobre (I) (0.076 g, 0.40 mmol) y bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (0.280 g, 0.40 mmol) fueron hechos una lechada en N,N-dimetilformamida anhidra (6 mL) en un vial de un microondas. 2-Metil-3-butin-2-ol (2.316 mL, 23.89 mmol) seguido por diisopropilamina (3.37 mL, 23.89 mmol) fueron añadidos, el vial fue tapado, purgado con argón y la mezcla fue calentada en un microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 60–70% etil acetato en heptano como el eluyente, dio 0.92 g (46% de rendimiento) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.55 (d, 1 H) 7.30 (s, 2 H) 7.20 (dd, 1 H) 6.74 (d, 1 H) 6.13 (s, 2 H) 5.33 (s, 1 H) 1.43 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 253 [M-1]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 180

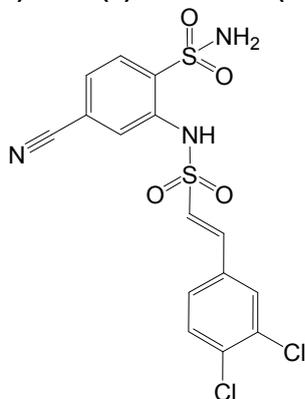
## 15 4-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)benzenosulfonamida



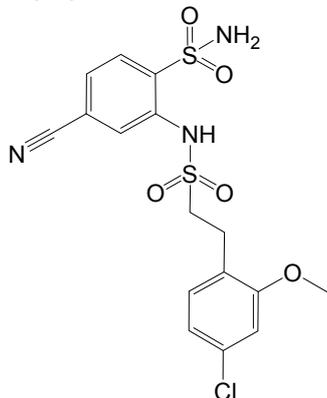
20 (E)-4-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)benzenosulfonamida (123 mg, 0.28 mmol), acetato de sodio (93 mg, 1.14 mmol) y para-toluenosulfonhidrazida (212 mg, 1.14 mmol) fueron disueltos en tetrahidrofurano anhidro (3 mL) en un vial de un microondas. El vial fue tapado y evacuado dos veces con argón. La mezcla fue calentada en un microondas a 180 °C durante 15 min. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación dos veces por HPLC preparativa dio 4.8 mg (4% de rendimiento) del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.02 – 8.06 (m, 2 H) 7.54 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.39 (d, 1 H) 7.17 (dd, 1 H) 3.56 – 3.62 (m, 2 H) 3.07 – 3.13 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 432, 434 [M-1]<sup>-</sup>.

## a) (E)-4-ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)benzenosulfonamida



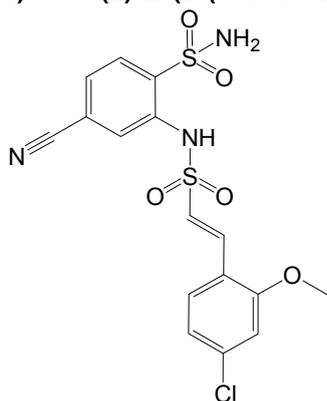
30 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 57% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-cianobenzenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro. MS (ESI) *m/z* 430, 432 [M-1]<sup>-</sup>.

**Ejemplo 181****2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-cianobencenosulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 180 en 6% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4-cianobencenosulfonamida.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.05 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 6.88 (dd, 1 H) 6.82 (d, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.53 – 3.58 (m, 2 H) 3.12 – 3.18 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  428, 430  $[\text{M}-1]^-$ .

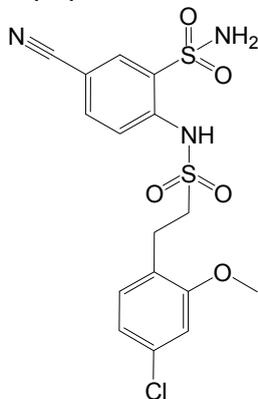
10

**a) (E)-2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4-cianobencenosulfonamida**

15

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 36% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-cianobencenosulfonamida y 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonil cloruro.

MS (ESI)  $m/z$  426, 428  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 182****2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-cianobencenosulfonamida**

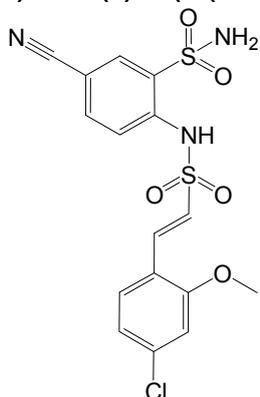
20

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 180 en 88% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-5-cianobencenosulfonamida (26 mg, 0.06 mmol). La reacción fue corrida a 120 °C.

25  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.80 (d, 1 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 6.89 (dd, 1 H)

3.76 (s, 3 H) 2.97 – 3.03 (m, 2 H) 2.90 – 2.96 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  428, 430 [M-1]-.

a) **(E)-2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-5-cianobencenosulfonamida**



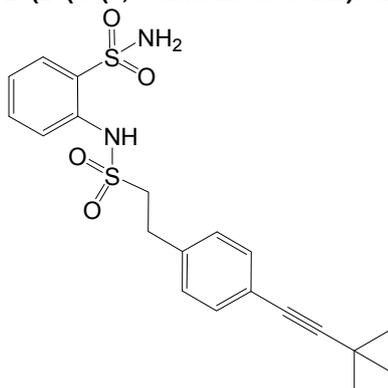
5

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 27% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-cianobencenosulfonamida y 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonil cloruro.  
MS (ESI)  $m/z$  426, 428 [M-1]-.

10

**Ejemplo 183**

**2-(2-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)benzenosulfonamida**



15

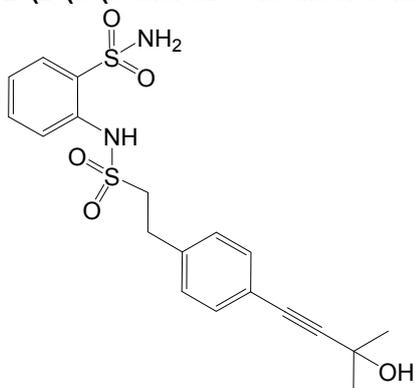
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 16% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(2-(4-bromofenil)etilsulfonamido)benzenosulfonamida y 3,3-dimetil-1-butino.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.94 (s, 1 H) 7.80 – 7.91 (m, 3 H) 7.65 – 7.71 (m, 1 H) 7.61 (t, 1 H) 7.33 (t, 1 H) 7.20 – 7.27 (m, 2 H) 7.14 – 7.20 (m, 2 H) 3.54 – 3.63 (m, 2 H) 2.95 – 3.03 (m, 2 H) 1.27 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  419 [M-1]-.

20

**Ejemplo 184**

**2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)benzenosulfonamida**

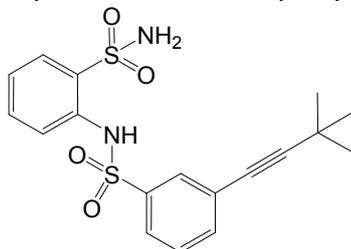


25

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 42% de rendimiento, comenzando a partir de 2-[2-(4-bromofenil)etilsulfonilamino]benzenosulfonamida y 2-metil-3-butin-2-ol.

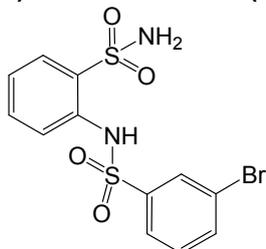
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.94 (s, 1 H) 7.81 – 7.90 (m, 3 H) 7.66 – 7.71 (m, 1 H) 7.61 (t, 1 H) 7.33 (t, 1 H)

7.25 – 7.30 (m, 2 H) 7.18 – 7.23 (m, 2 H) 5.43 (s, 1 H) 3.57 – 3.64 (m, 2 H) 2.97 – 3.04 (m, 2 H) 1.44 (s, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  421 [M-1]-.

**Ejemplo 185****5 3-(3,3-Dimetilbut-1-ínil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 27% de rendimiento, comenzando a partir de 3-bromo-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida y 3,3-dimetil-1-butino.

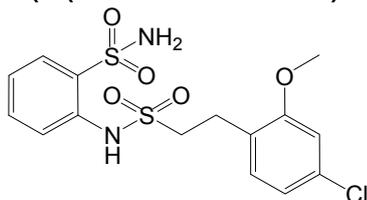
10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.37 (br. s., 1 H) 7.75 – 7.86 (m, 5 H) 7.61 (d, 1 H) 7.54 (t, 2 H) 7.45 (d, 1 H) 7.22 – 7.30 (m, 1 H) 1.29 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  391 [M-1]-

**a) 3-Bromo-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

15

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 48% de rendimiento, comenzando a partir de 2-aminobencenosulfonamida y 3-bromobencenosulfonyl cloruro. El producto solidificó después del tratamiento final extractivo. Dietil éter (25 mL) fue añadido y los cristales fueron triturados con una barra de vidrio. La mezcla fue filtrada y el sólido fue enjuagado con dietil éter y secado *al vacío* a temperatura ambiente.

20 MS (ESI)  $m/z$  389, 391 [M-1]-.

**Ejemplo 186****2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

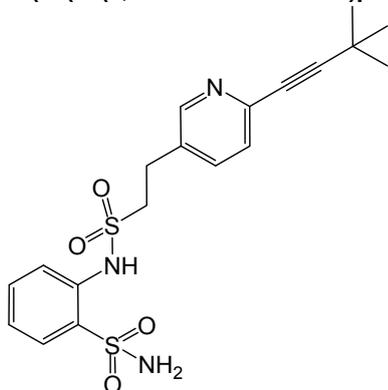
25

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 180 en 47% de rendimiento, comenzando a partir de 2-[2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-bencenosulfonamida. El material de partida fue dividido en dos viales de microondas y las reacciones fueron corridas a 130°C. Las mezclas de reacción fueron mezcladas y luego filtradas. El solvente fue evaporado *al vacío*, se añadió agua y el producto fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. La purificación se realizó por recristalización en metanol.

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.95 (s, 1 H) 7.88 (dd, 1 H) 7.83 (s, 2 H) 7.59 – 7.68 (m, 2 H) 7.30 – 7.36 (m, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.45 – 3.52 (m, 2 H) 2.90 – 2.97 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  403, 405 [M-1]-.

35

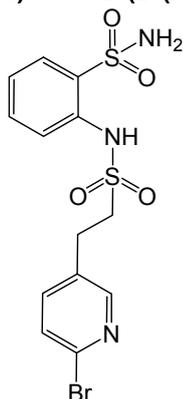
**Ejemplo 187****2-(2-(6-(3,3-Dimetilbut-1-ynil)piridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

5

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 34% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(2-(6-bromopiridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida y 3,3-dimetil-1-butino. La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando 10 a 60% etil acetato en heptano como el eluyente.

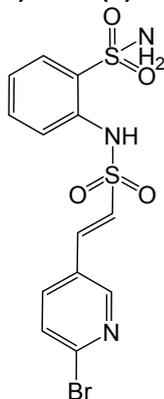
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.96 (s, 1 H) 8.36 (d, 1 H) 7.78 – 7.92 (m, 3 H) 7.57 – 7.70 (m, 3 H) 7.29 – 7.38 (m, 2 H) 3.59 – 3.71 (m, 2 H) 2.99 – 3.07 (m, 2 H) 1.29 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 420 [M-1]-

10

**a) 2-(2-(6-Bromopiridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

15

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 180 en 62% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(6-bromopiridin-3-il)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida. La reacción fue corrida a 110 °C durante 30 min. La purificación fue realizada por cromatografía de columna usando 5% metanol en cloroformo como el eluyente.

**b) (E)-2-(2-(6-Bromopiridin-3-il)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

20

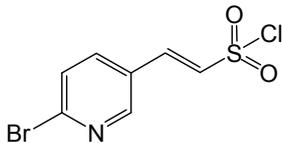
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 69% de rendimiento, comenzando a partir de 2-aminobencenosulfonamida y (E)-2-(6-bromopiridin-3-il)etenosulfonil cloruro. La purificación por cromatografía de columna, usando hidróxido de amonio/metanol/cloroformo (1:10:89) como el eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 6.98 – 7.33 (m,

25

6 H) 6.67 (br. s., 1 H).

c) **(E)-2-(6-Bromopiridin-3-il)etenosulfonil cloruro**



5

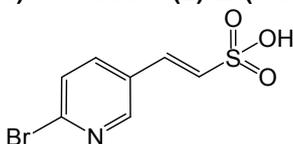
10

Trifenilfosfina (2.74 g, 10.44 mmol) fue disuelta en diclorometano anhidro (30 mL) bajo una atmósfera de argón y la mezcla fue enfriada hasta 0 °C con un baño de hielo. Sulfuril cloruro (0.87 mL, 10.68 mmol) fue añadido en forma de gotas y el baño de enfriamiento fue eliminado. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 15 min. Una solución de ácido (E)-2-(6-bromopiridin-3-il)etenosulfónico tetrabutilamonio (2.46 g, 4.86 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) fue añadido en forma de gotas durante 10 min. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1.5 h y la mezcla fue concentrada. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 5–30 % etil acetato en heptano como el eluyente, dio 0.51 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.54 (d, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.09 (d, 1 H) 6.92 (d, 1 H).

15

d) **Ácido (E)-2-(6-bromopiridin-3-il)etenosulfónico tetrabutilamonio**

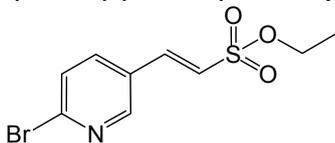


20

(E)-Etil 2-(6-bromopiridin-3-il)etenosulfonato (1.42 g, 4.86 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1.98 g, 5.35 mmol) fueron disueltos en acetona anhidra y la mezcla fue calentada a 85 °C toda la noche. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado para dar 2.99 g del compuesto del título.

MS (ESI) *m/z* 262, 264 [M-1]<sup>-</sup>.

e) **(E)-Etil 2-(6-bromopiridin-3-il)etenosulfonato**



25

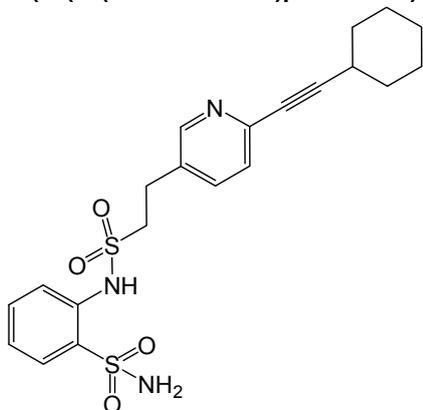
30

Etil metanosulfonato (1.00 mL, 9.34 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) en una botella redonda secada al horno bajo una atmósfera de argón. La solución fue enfriada hasta -78 °C y *n*-butilitio 2.5 M en hexano (4.09 mL, 10.23 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 15 min. La mezcla fue agitada a -78 °C durante 15 min y dietil clorofosfato (0.78 mL, 5.38 mmol) fue añadido en forma de gotas. La reacción fue agitada a -78 °C durante 1 h y luego la temperatura se dejó alcanzar 0 °C antes de volver a enfriar hasta -78 °C. Una solución de 2-bromo-5-formilpiridina (1.0 g, 5.38 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) fue añadida en forma de gotas durante 15 min y la mezcla resultante fue agitada durante 15 min y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió agua (3 mL) y el solvente fue evaporado *al vacío*. El residuo fue particionado entre dietil éter y agua. La fase acuosa fue extraída con dietil éter y el precipitado formado fue filtrado y enjuagado con dietil éter. Este fue el producto puro el cual fue mezclado con el resto del material después de la purificación. La fase acuosa fue extraída una vez más con dietil éter y las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 10–60% etil acetato en heptano como el eluyente, dio 0.77 g mezclados con el material del tratamiento final extractivo para dar 1.42 g (90% de rendimiento) del compuesto del título.

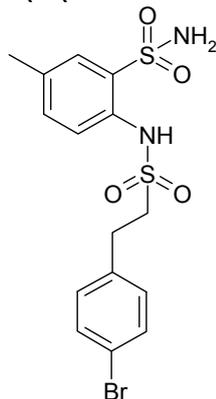
35

40

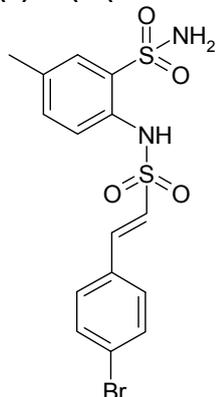
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.77 (d, 1 H) 8.19 (dd, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 4.22 (q, 2 H) 1.30 (t, 3 H); MS (ESI) *m/z* 262, 264 [M-1]<sup>-</sup> (M-etil).

**Ejemplo 188****2-(2-(6-(ciclohexil-etinil)piridin-3-il)etil-sulfonamido)benzenosulfonamida**

- 5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 25% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(2-(6-bromopiridin-3-il)etil-sulfonamido)benzenosulfonamida y ciclohexilacetileno. La purificación fue realizada por cromatografía de columna usando un gradiente de 10-60% etil acetato en heptano como el eluyente.
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.96 (s, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 7.78 – 7.92 (m, 3 H) 7.57 – 7.70 (m, 3 H) 7.29 – 7.39 (m, 2 H) 3.65 (t, 2 H) 2.98 – 3.07 (m, 2 H) 2.60 – 2.70 (m, 1 H) 1.77 – 1.87 (m, 2 H) 1.61 – 1.73 (m, 2 H) 1.41 – 1.55 (m, 3 H) 1.29 – 1.40 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 446 [M-1]<sup>-</sup>.

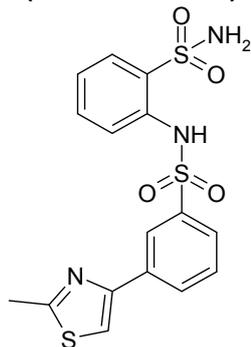
**Ejemplo 189****2-(2-(4-bromofenil)etil-sulfonamido)-5-metilbenzenosulfonamida**

- 15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 180 en 62% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-bromofenil)vinilsulfonamido)-5-metilbenzenosulfonamida. La reacción fue corrida a 120 °C durante 30 min. La purificación fue realizada por cromatografía de columna usando 10 a 50% etil acetato en heptano como el eluyente.
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.84 (br. s., 1 H) 7.76 (br. s., 2 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.39 – 7.48 (m, 3 H) 7.15 – 7.21 (m, 2 H) 3.50 – 3.58 (m, 2 H) 2.92 – 2.99 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 431, 433 [M-1]<sup>-</sup>.

**Ejemplo 190****(E)-2-(2-(4-Bromofenil)vinilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida**

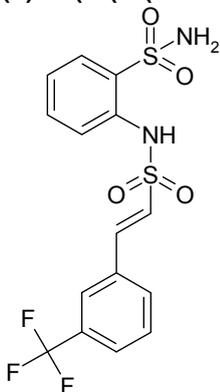
5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 96% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-metilbencenosulfonamida y (E)-2-(4-bromofenil)etenosulfonil cloruro (US20040186134 A1). La purificación fue realizada por cromatografía de columna usando un gradiente de 10-50% etil acetato en heptano como el eluyente.

MS (ESI)  $m/z$  429, 431 [M-1]-.

**Ejemplo 191****3-(2-Metiltiazol-4-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**

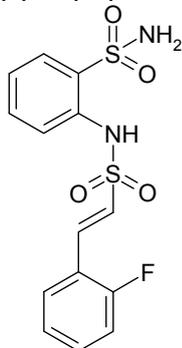
15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 5% de rendimiento, comenzando a partir de 2-aminobencenosulfonamida y 3-(2-metiltiazol-4-il)benceno-1-sulfonil cloruro.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.40 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.20 (d, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.74 – 7.87 (m, 4 H) 7.64 (t, 1 H) 7.52 (br. s., 2 H) 7.19 – 7.26 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  408 [M-1]-.

**Ejemplo 192****(E)-2-(2-(3-(Trifluorometil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

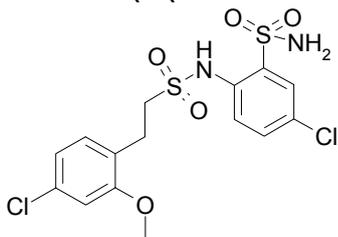
20 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 37% de rendimiento, comenzando a partir de 2-aminobencenosulfonamida y (E)-2-(3-(trifluorometil)fenil)etenosulfonil cloruro.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.17 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.99 (d, 1 H) 7.81 – 7.85 (m, 3 H) 7.79 (d, 1 H) 7.61 – 7.73 (m, 4 H) 7.59 (t, 1 H) 7.28 (t, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  405  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 193****5 (E)-2-(2-(2-Fluorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

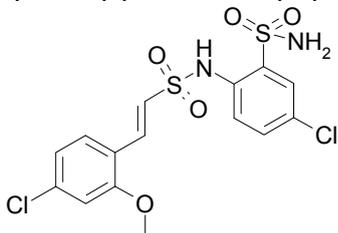
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 178 en 31% de rendimiento, comenzando a partir de 2-aminobencenosulfonamida y (E)-2-(2-fluorofenil)etenosulfonil cloruro.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.12 (s, 1 H) 7.79 – 7.87 (m, 3 H) 7.77 (t, 1 H) 7.41 – 7.65 (m, 5 H) 7.23 – 7.33 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  355  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 194****15 5-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

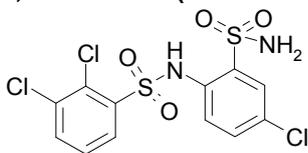
Acetato de sodio (64 mg, 0.78 mmol) y para-toluenosulfonhidrazida (145 mg, 0.78 mmol) fueron añadidos a una solución de (E)-5-cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida (85 mg, 0.19 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 180 °C durante 15 min en un reactor de microondas. Los sólidos fueron eliminados por filtración, lavados con tetrahidrofurano y los filtrados combinados fueron evaporados. La purificación por HPLC preparativa dio 0.037 g (43% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 8.99 (br s, 1 H) 8.15–7.75 (m, 3H) 7.62 (br s, 2 H) 7.17 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.46 (br s., 2 H) 2.88 – 3.03 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  437  $[\text{M}-1]^-$ .

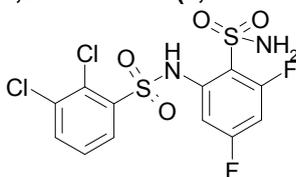
**25 a) (E)-5-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

Una solución de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida (0.041 g, 0.20 mmol) y (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro (0.053 g, 0.20 mmol) en piridina (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, ácido clorhídrico 1 M fue añadido y la mezcla fue extraída con diclorometano. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado para dar 0.087 g (99% de rendimiento) del compuesto del título.

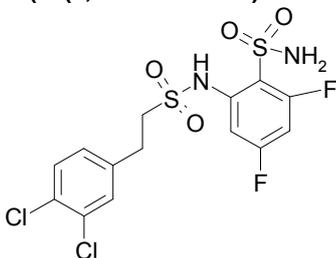
MS (ESI)  $m/z$  435  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 195****2,3-Dicloro-N-(4-cloro-2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

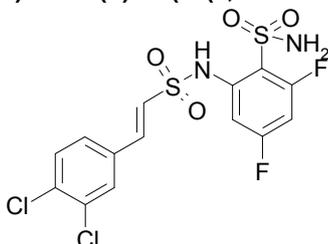
5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 21% de rendimiento, usando 2,3-diclorobenceno-1-sulfonyl cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (dd, 1 H) 7.88 – 8.07 (m, 3 H) 7.84 (d, 1 H) 7.54 – 7.67 (m, 2 H) 7.36 (d, 1H); MS (ESI) *m/z* 413, 415 [M-1]-.

**Ejemplo 196****2,3-Dicloro-N-(3,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida**

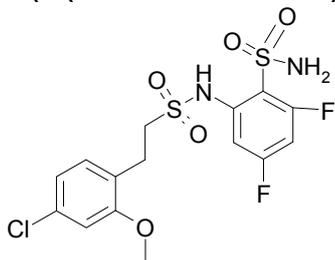
15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 7% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4,6-difluorobencenosulfonamida y 2,3-diclorobenceno-1-sulfonyl cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.27 (d, 2 H) 8.03 (d, 1 H) 7.65 (t, 1 H) 6.96 (d, 1 H); MS (ESI) *m/z* 415, 417 [M-1]-.

**Ejemplo 197****2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida**

20 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 en 28% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida. La reacción fue corrida a 140 °C. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.60 (br s, 1 H) 8.05 (br s, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.36 (d, 1 H) 7.02 – 7.18 (m, 3 H) 3.67 (t, 2 H) 2.80 – 2.94 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 443, 445 [M-1]-.

**a) (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida**

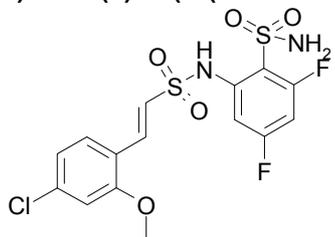
30 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 49% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4,6-difluorobencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonyl cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente.  
 35 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.01 (br s, 1 H) 8.25 (br s., 2 H) 8.14 (s, 1 H) 7.66 – 7.83 (m, 4 H) 7.12 – 7.39 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 441, 443 [M-1]-.

**Ejemplo 198****2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 en 44% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.82 (br s, 1 H) 8.24 (s, 2 H) 7.19 – 7.35 (m, 3 H) 7.00 (d, 1 H) 6.92 (dd, 1 H) 3.58 – 3.74 (m, 5 H) 2.92 – 3.01 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 439 [M-1]<sup>-</sup>.

10

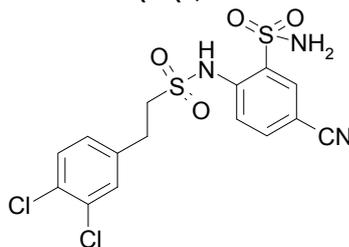
**a) (E)-2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida**

15

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 a) en 48% de rendimiento, usando (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.95 (br s, 1 H) 8.24 (br s, 2 H) 7.68 – 7.80 (m, 2 H) 7.51 (d, 1 H) 7.04 – 7.34 (m, 4 H) 3.91 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 437 [M-1]<sup>-</sup>.

20

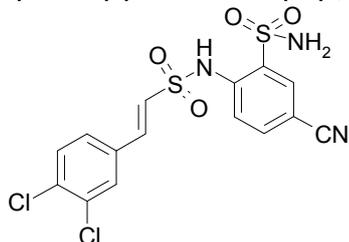
**Ejemplo 199****5-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

25

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 en 26% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-5-ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida. La reacción fue corrida a 120 °C. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.00 (br s, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 7.74 – 7.93 (m, 3 H) 7.58 (d, 1 H) 7.29 – 7.40 (m, 2 H) 7.06 (dd, 1 H) 3.62 (br s, 2 H) 2.82 – 2.91 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 432, 434 [M-1]<sup>-</sup>.

30

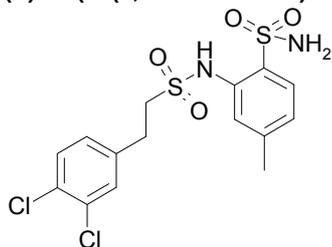
**a) (E)-5-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a), comenzando a partir de 2-amino-5-cianobencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por

5 MS (ESI)  $m/z$  430, 432 [M-1]-.

### Ejemplo 200

#### (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida

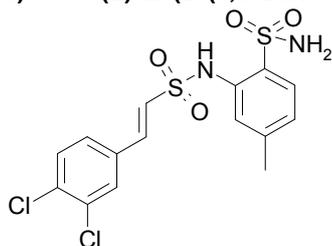


10

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 en 32% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.81 (s, 1 H) 7.58 – 7.75 (m, 3 H) 7.40 – 7.49 (m, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.14 (dd, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 3.48 – 3.65 (m, 2 H) 2.87 – 3.00 (m, 2 H) 2.27 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  421, 423 [M-1]-.

#### a) (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida



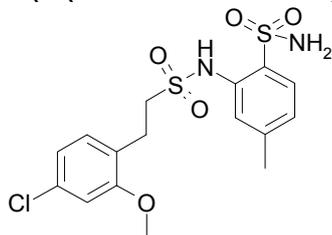
20

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 54% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-metilbencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente.

25  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.13 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.76 (s, 2 H) 7.67 – 7.74 (m, 3 H) 7.52 – 7.66 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 2.35 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  419, 421 [M-1]-.

### Ejemplo 201

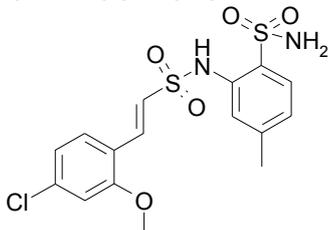
#### 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida



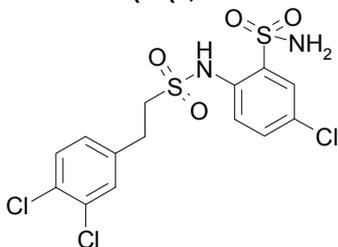
30

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 en 66% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

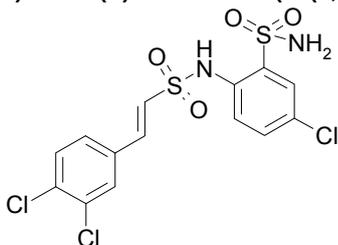
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.91 (s, 1 H) 7.72 – 7.82 (m, 3 H) 7.44 (d, 1 H) 7.10 – 7.21 (m, 2 H) 7.00 (d, 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.45 – 3.55 (m, 2 H) 2.91 – 2.99 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  417 [M-1]-.

a) **(E)-2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida**

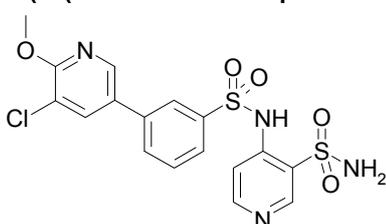
5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 69% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-metilbencenosulfonamida y (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.03 (s, 1 H) 7.75 (s, 2 H) 7.59 – 7.73 (m, 3 H) 7.35 – 7.46 (m, 2 H) 7.20 (d, 1 H) 7.08 (td, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 415 [M-1]<sup>-</sup>.

10 **Ejemplo 202**  
**5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**

15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 en 59% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-5-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.97 (s, 1 H) 7.96 (br s, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 7.64 – 7.74 (m, 2 H) 7.49 – 7.59 (m, 2 H) 7.25 (dd, 1 H) 3.62 – 3.74 (m, 2 H) 2.97 – 3.09 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 441, 443 [M-1]<sup>-</sup>.

20 a) **(E)-5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

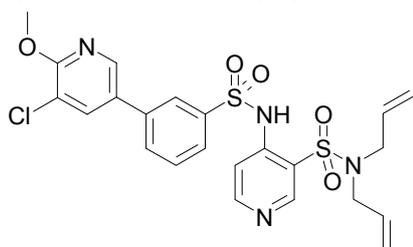
25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 49% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-clorobencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro (1.5 equiv.). La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.18 (br s, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 7.96 (br s, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.51 – 7.77 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 439, 441 [M-1]<sup>-</sup>.

30 **Ejemplo 203**  
**4-(3-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)fenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

Una solución de N,N-dialil-4-(3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)fenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida (0.19 g, 0.36 mmol) en diclorometano (5 mL) fue añadida a tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.021 g, 0.022 mmol) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (0.336 g, 2.15 mmol) bajo una atmósfera de argón. La reacción fue calentada a 100 °C durante 15 min en un reactor de microondas y la mezcla de reacción fue concentrada. La purificación por cromatografía de columna,

usando cloroformo/metanol (95:5-9:1) como el eluyente, dio el compuesto del título en 49% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.01 (br s, 1 H) 8.39 (dd, 2 H) 8.18 (d, 1 H) 8.09 (t, 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 7.73 – 7.79 (m, 2 H) 7.48 (t, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 6.89 (s, 2 H) 3.88 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  453 [M-1]<sup>-</sup>.

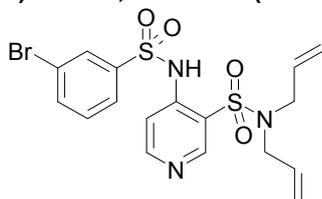
**a) N,N-Dialil-4-(3-(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)fenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**



Una mezcla de N,N-dialil-4-(3-bromofenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida (0.29 g, 0.62 mmol), ácido 5-cloro-6-metoxipiridin-3-ilborónico (0.15 g, 0.81 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.026 g, 0.030 mmol), carbonato de cesio (0.30 g, 0.93 mmol), 1,2-dimetoxietano (4.5 mL) y agua (0.5 mL) bajo una atmósfera de argón fue calentada a 100 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y ácido clorhídrico diluido, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (98:2) como el eluyente, dio el compuesto del título en 58% de rendimiento.

MS (ESI)  $m/z$  533 [M-1]<sup>-</sup>.

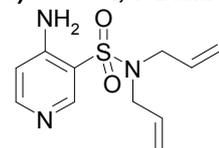
**b) N,N-Dialil-4-(3-bromofenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**



Una mezcla de N,N-dialil-4-aminopiridina-3-sulfonamida (0.25 g, 1.0 mmol) y carbonato de cesio (0.82 g, 2.5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) fue agitada durante 5 min, 3-bromobencenosulfonil cloruro (0.17 mL, 1.2 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Ácido clorhídrico diluido fue añadido y la mezcla fue extraída con etil acetato. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente, dio el compuesto del título en 72% de rendimiento.

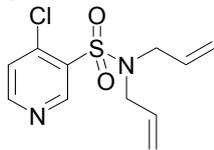
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.19 (br s, 1 H) 8.54 (d, 1 H) 8.07 (dd, 1 H) 7.95 (t, 1 H) 7.82 – 7.88 (m, 1 H) 7.79 (ddd, 1 H) 7.52 (t, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 5.47 – 5.60 (m, 2 H) 5.02 – 5.11 (m, 4 H) 3.74 (d, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  470, 472 [M-1]<sup>-</sup>.

**c) N,N-Dialil-4-aminopiridina-3-sulfonamida**



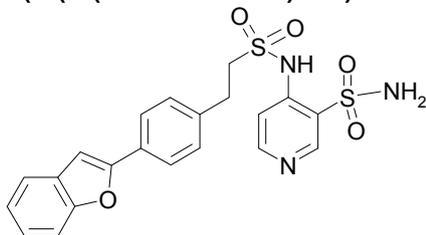
Una mezcla de N,N-dialil-4-cloropiridina-3-sulfonamida (1.5 g, 5.5 mmol), yoduro de litio (0.74 g, 5.5 mmol) y amoniaco (7 M en metanol, 14 mL, 5.5 mmol) bajo una atmósfera de argón fue calentada a 120 °C durante 2 h en un reactor de microondas. Sílice fue añadido y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (95:5) como el eluyente, dio el compuesto del título en 59% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.43 (s, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 6.67 – 6.97 (m, 3 H) 5.57 – 5.69 (m, 2 H) 5.12 – 5.23 (m, 4 H) 3.80 (d, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  254 [M-1]<sup>-</sup>.

**d) N,N-Dialil-4-cloropiridina-3-sulfonamida**

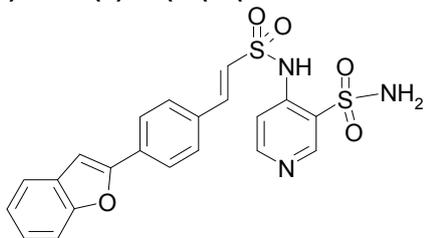
5 4-Cloropiridina-3-sulfonamida (1.93 g, 10.0 mmol) fue añadida en porciones a una solución de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.88 g, 22.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, enfriada hasta 0 °C y alil bromuro (1.90 mL, 22.0 mmol) fue añadido. Después de 3 h a temperatura ambiente metanol fue añadido y la reacción fue particionada entre cloroformo y agua, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (99:1) como el eluyente, dio el compuesto del título en 87% de rendimiento.

10 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.79 (d, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 5.59 – 5.73 (m, 2 H) 5.12 – 5.24 (m, 4 H) 3.93 (d, 4 H).

**Ejemplo 204****4-(2-(4-(Benzofuran-2-il)fenil)etil)sulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

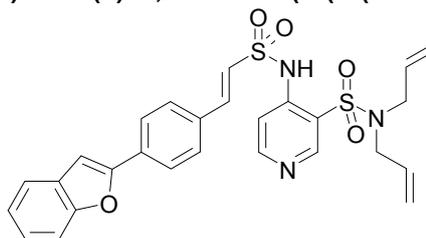
15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 197 en 36% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-4-(2-(4-(benzofuran-2-il)fenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

20 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.02 (d, 1 H) 7.84 – 7.90 (m, 2 H) 7.59 – 7.68 (m, 2 H) 7.37 – 7.48 (m, 4 H) 7.23 – 7.35 (m, 2 H) 6.99 (br s, 2 H) 3.42 – 3.50 (m, 2 H) 3.07 – 3.20 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 456 [M-1]<sup>-</sup>.

**a) (E)-4-(2-(4-(Benzofuran-2-il)fenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 203 en 12% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-N,N-dialil-4-(2-(4-(benzofuran-2-il)fenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida y calentada a 120 °C durante 1 h 15 min. La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (97:3-9:1) como el eluyente.

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.01 (br s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.09 (d, 1 H) 7.96 (d, 2 H) 7.80 (d, 2 H) 7.67 (ddd, 2 H) 7.55 (d, 1 H) 7.43 (dd, 2 H) 7.23 – 7.40 (m, 3 H) 6.98 (br s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 454 [M-1]<sup>-</sup>.

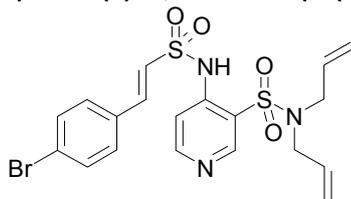
**b) (E)-N,N-Dialil-4-(2-(4-(benzofuran-2-il)fenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

35

Una mezcla de (E)-N,N-dialil-4-(2-(4-bromofenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida (0.47 g, 0.94 mmol), ácido 2-benzofuranborónico (0.20 g, 1.23 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio(II) (0.039 g, 0.050 mmol), carbonato de cesio (0.46 g, 1.41 mmol), 1,2-dimetoxietano (9 mL) y agua (1 mL) bajo una atmósfera de argón fue calentada a 120 °C durante 15 min en un microondas. La mezcla de reacción fue particionada entre etil acetato y ácido clorhídrico diluido, la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (98:2) como el eluyente, dio el compuesto del título en 38% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.03 (br s, 1 H) 8.52 (d, 1 H) 8.04 (dd, 1 H) 7.96 (d, 2 H) 7.83 (d, 2 H) 7.67 (ddd, 2 H) 7.57 (d, 1 H) 7.43 – 7.51 (m, 2 H) 7.25 – 7.41 (m, 3 H) 5.60 – 5.73 (m, 2 H) 5.00 – 5.15 (m, 4 H) 3.87 – 3.96 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 534 [M-1]<sup>-</sup>.

**c) (E)-N,N-Dialil-4-(2-(4-bromofenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

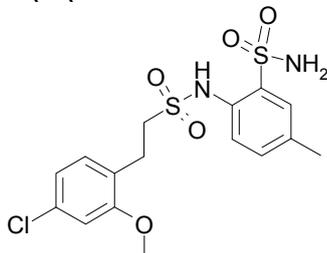


Trietilamina (0.440 mL, 3.16 mmol) fue añadida a una solución de N,N-dialil-4-aminopiridina-3-sulfonamida (0.40 g, 1.58 mmol) en piridina (10 mL), la mezcla fue agitada durante 5 min y (E)-2-(4-bromofenil)etenosulfonil cloruro (0.53 g, 1.89 mmol) fue añadido. Después de la agitación toda la noche la piridina fue evaporada, ácido clorhídrico diluido fue añadido y la mezcla fue extraída con etil acetato. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (97:3) como el eluyente, dio el compuesto del título en 60% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.03 (br s, 1 H) 8.52 (d, 1 H) 8.03 (dd, 1 H) 7.58 – 7.72 (m, 4 H) 7.30 – 7.47 (m, 3 H) 5.57 – 5.74 (m, 2 H) 4.99 – 5.15 (m, 4 H) 3.89 (d, 4 H).

**Ejemplo 205**

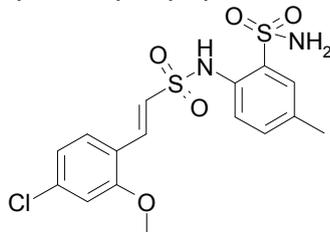
**2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida**



El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 en 37% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida. La reacción fue corrida a 180 °C. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

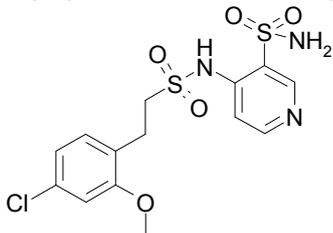
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.85 (s, 1 H) 7.75 (s, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.44 (dd, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.39 – 3.47 (m, 2 H) 2.88 – 2.96 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 417 [M-1]<sup>-</sup>.

**a) (E)-2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida**



El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 a) en 81% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-metilbencenosulfonamida y (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro (1 equiv.).

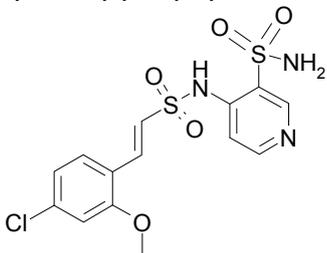
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.76 (s, 2 H) 7.60 – 7.66 (m, 2 H) 7.48 – 7.59 (m, 2 H) 7.34 – 7.44 (m, 2 H) 7.19 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 415 [M-1]<sup>-</sup>.

**Ejemplo 206****4-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 194 en 38% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-4-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida. La reacción fue corrida a 180 °C. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (br s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 7.36 (d, 1 H) 7.22 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 6.87 – 7.01 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.23 – 3.30 (m, 2 H) 2.94 – 3.04 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 404 [M-1]<sup>-</sup>.

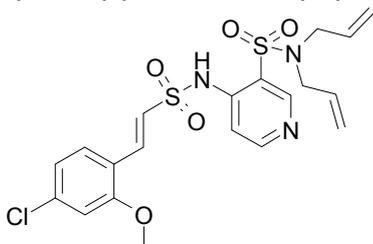
10

**a) (E)-4-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 203 en 65% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-N,N-dialil-4-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida y calentamiento a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue evaporada y la purificación subsiguiente fue realizada por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (98:2-9:1) como el eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.04 (br s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.09 (d, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.51 – 7.59 (m, 1 H) 7.37 – 7.47 (m, 2 H) 7.19 (d, 1 H) 7.06 (dd, 1 H) 6.96 (br s, 2 H) 3.90 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 402 [M-1]<sup>-</sup>.

20

**b) (E)-N,N-Dialil-4-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida**

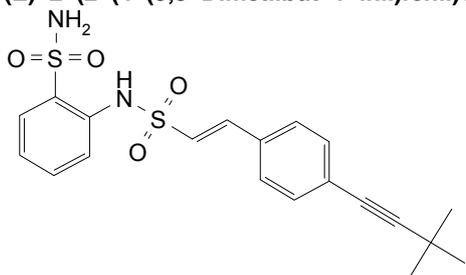
25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 204 c) en 50% de rendimiento, comenzando a partir de N,N-dialil-4-aminopiridina-3-sulfonamida y (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro. La purificación por cromatografía de columna, usando cloroformo/metanol (98:2) como el eluyente.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.27 (br s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.01 (dd, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 5.59 – 5.73 (m, 2 H) 5.18 – 5.29 (m, 4 H) 3.88 – 3.97 (m, 7 H); MS (ESI) *m/z* 482[M-1]<sup>-</sup>.

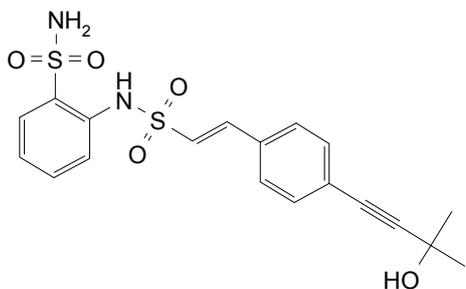
30

**Ejemplo 207****(E)-2-(2-(4-Ciclopentilfenil)vinilsulfonamido)benzenosulfonamida**

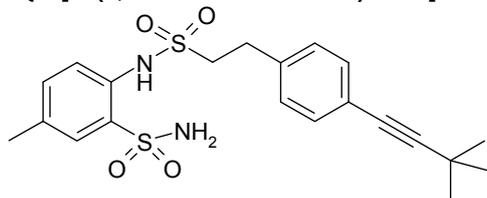
2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenilsulfonilamino]bencenosulfonamida (75 mg, 0.18 mmol), ácido ciclopenten-1-ilborónico (40.2 mg, 0.36 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (14.79 mg, 0.02 mmol) y carbonato de sodio (38.1 mg, 0.36 mmol) fueron suspendidos en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de argón a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con tetrahidrofurano y filtrada a través de Celita. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa. El residuo fue purificado una segunda vez por cromatografía de columna, usando mezclas de gradientes de etil acetato/heptano como eluente (0% – 100% etil acetato) para dar 50 mg (69% de rendimiento) del compuesto del título.  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.84 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 403 [M-1]-.

**Ejemplo 208****(*E*)-2-(2-(4-(3,3-Dimetilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenilsulfonilamino]bencenosulfonamida (79 mg, 0.19 mmol), (2-*tert*-butil-1-etinil)diisopropoxiborano (80 mg, 0.38 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (7.79 mg, 9.47 μmol) y carbonato de sodio (40.1 mg, 0.38 mmol) fueron suspendidos en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) y agua (0.2 mL) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente bajo una atmósfera de argón a 90 °C durante 3 horas. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celita, el solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar 10 mg (23% de rendimiento) del compuesto del título.  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.88 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (br.s., 1H), 7.10 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); MS (ESI) *m/z* 417 [M-1]-.

**Ejemplo 209****(*E*)-2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**

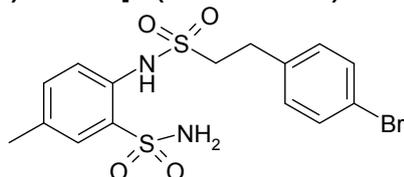
2-[[*(E)*-2-(4-Bromofenil)etenilsulfonilamino]bencenosulfonamida (79 mg, 0.19 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (18 μL, 0.19 mmol), yoduro de cobre(I) (9.00 mg, 0.05 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30.0 mg, 0.03 mmol) y trietilamina (79 μL, 0.57 mmol) fueron disueltos en tetrahidrofurano (2 mL), la mezcla de reacción fue agitada a 50 °C bajo una atmósfera de argón durante 4 horas y subsiguientemente agitada a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción fue filtrada, el solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar 4 mg (5% de rendimiento) del compuesto del título.  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.78 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.5 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 1.54 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 419 [M-1]-.

**Ejemplo 210****2-[2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida**

5 Una mezcla de 2-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida (0.08 g, 0.18 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL, 0.55 mmol), y yoduro de cobre(I) (7 mg, 0.04 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (2 mL) fue desgasificada con nitrógeno durante 30 min. (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (14 mg, 0.02 mmol) y 3,3-dimetil-1-butino (0.045 mL, 0.37 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue calentada en un tubo sellado a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (20 mL), lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por TLC preparativa, usando 5% metanol en diclorometano como el eluyente, para dar 20 mg (25% de rendimiento) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 3.48 (m, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 2.37 (m, 3 H), 1.28 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 433 [M-1]-.

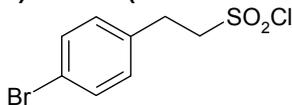
15 **a) 2-[2-(4-Bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida**



20 Una mezcla de 2-amino-5-metil-bencenosulfonamida (0.1 g, 0.53 mmol) y 2-(4-bromofenil)-etanosulfonil cloruro (0.14 g, 0.49 mmol) en piridina anhidra (4 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (20 mL) y la fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 20 mL), bicarbonato de sodio saturado (20 mL) y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida. El residuo fue purificado por TLC preparativa, usando 5% metanol en diclorometano como el eluyente, para dar 80 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.77 (s, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.40-7.37 (m, 3 H), 7.11 (d, 2 H), 3.49-3.45 (m, 2 H), 3.04-3.02 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H)

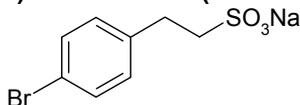
30 **b) 2-(4-Bromo-fenil)-etanosulfonil cloruro**



35 Tionil cloruro (1.51 mL, 20.8 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0 °C a una suspensión de 2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonato de sodio (4.33 g, 15.08 mmol) en una mezcla de benceno anhidro (50 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y fue luego calentada a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y filtrada a través de una almohadilla de Celita. Los sólidos fueron lavados con benceno y los filtrados combinados fueron concentrados *al vacío*. El residuo fue tomado en hexano (30 mL) y la suspensión resultante fue calentada a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado formado fue recogido por filtración para dar 4.06 g (95% de rendimiento) del compuesto del título.

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.42 (d, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 2.89 - 2.79 (m, 2 H), 2.80 - 2.68 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 263 [M-1]- (ácido sulfónico correspondiente MW=265)

45 **c) Sodio 2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonato**

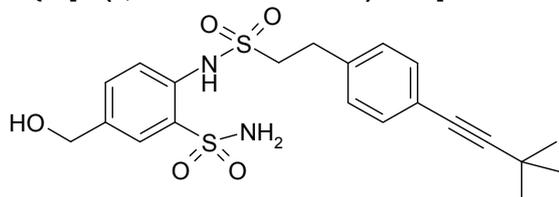


Sulfito de sodio (4.75 g, 37.68 mmol) fue añadido a una suspensión de 1-bromo-4-(2-bromoetil)-benceno (5.00 g, 18.94 mmol) en agua (60 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 105-107 °C durante 18 horas y luego enfriada

hasta  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . El precipitado formado fue eliminado por filtración, lavado con agua (50 mL) y secado *al vacío* para dar 4.33 g (86% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.44 (d, 2 H), 7.18 (d, 2 H), 2.88–2.80 (m, 2 H), 2.68 – 2.61 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  263 [M–1]<sup>–</sup> (ácido sulfónico correspondiente, MW=265).

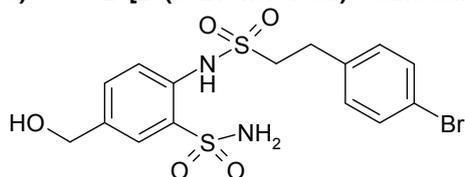
5

**Ejemplo 211****2-[2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida**

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 210 en 5% de rendimiento, comenzando a partir de 2-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida y 3,3-dimetil-1-butino. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

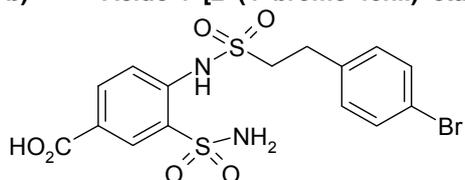
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.97 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 1.28 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  449 [M–1]<sup>–</sup>.

15

**a) 2-[2-(4-Bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida (3)**

Hidruro de litio aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 1.9 mL, 1.9 mmol) fue añadido en forma de gotas a una solución de ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico (0.22 g, 0.47 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas, enfriada hasta  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y apagada por la adición de solución de sulfato de sodio saturada (20 mL). El precipitado fue eliminado por filtración y el filtrado fue extraído con etil acetato. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida para dar 0.15 g (71% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.82 (s, 1 H), 7.49 (d, 2H), 7.39 (d, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.13 (d, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.45 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  447, 449 [M–1]<sup>–</sup>.

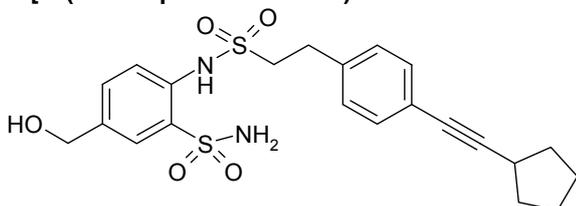
**b) Ácido 4-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico**

30

A una suspensión de 2-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida (0.3 g, 0.69 mmol) en agua (12 mL) fue añadido hidróxido de sodio 2.5M hasta que una solución clara fue obtenida (~12 mL). Permanganato de potasio (0.55 g, 3.46 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción resultante fue calentada a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La solución caliente fue filtrada a través de una almohadilla de Celita y los sólidos fueron lavados con agua. Bisulfito de sodio sólido fue añadido al filtrado hasta que el color rosa desapareció. La solución acuosa fue tratada con carbón, filtrada, y el pH fue ajustado a  $\text{pH} \sim 1$  usando ácido clorhídrico 6 M. El precipitado formado fue recogido por filtración, lavado con agua, y secado para dar 0.22 g (69% de rendimiento) del compuesto del título.

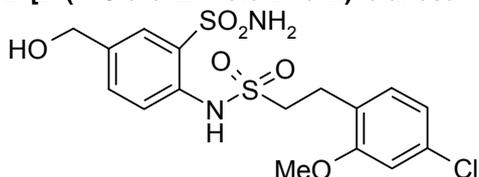
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.58 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 3.63–3.59 (m, 2 H), 3.10–3.06 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  461, 463 [M–1]<sup>–</sup>.

40

**Ejemplo 212****2-[2-(4-Ciclopentil-etinil-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida**

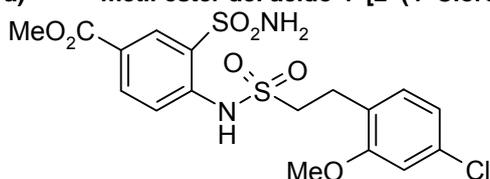
5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 210 en 11% de rendimiento, comenzando a partir de 2-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida y etinil-ciclopentano. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.96 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 3.40 – 3.53 (m, 2 H), 2.98 – 3.10 (m, 2 H), 2.68 – 2.85 (m, 1 H), 1.89 – 2.06 (m, 2 H), 1.54 – 1.83 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 461 [M-1]<sup>-</sup>.

**Ejemplo 213****2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida**

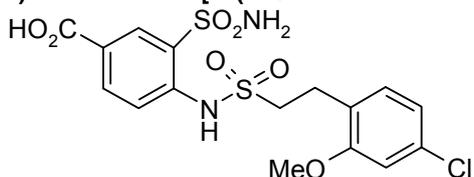
15 A una solución de metil éster del ácido 4-[2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico (0.18 g, 0.39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) hidruro de litio aluminio (0.20 g, 5.27 mmol) fue añadido en pequeñas porciones a -10 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante 14 horas. La mezcla fue enfriada hasta -10 °C, apagada por la adición de sulfato de sodio saturado acuoso, acidificado usando ácido clorhídrico 2 M y extraído con etil acetato. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera, secadas sobre sulfato de sodio y concentrados a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio 12.8 mg (7.5% de rendimiento) del compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O) δ ppm 8.84 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.56 – 7.64 (m, 1 H), 7.10 – 7.22 (m, 3 H), 6.83 – 6.96 (m, 3 H), 4.67 (s, 2 H), 4.67 (s, 3 H), 3.47 – 3.56 (m, 2 H), 3.02 – 3.09 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 433, 435 [M-1]<sup>-</sup>.

**a) metil éster del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico**

30 A una solución de ácido 4-[2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico (0.18 g, 0.40 mmol) en metanol anhidro (15 mL), tionil cloruro (1 mL) fue añadido y la mezcla fue calentada a reflujo durante 18 horas. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida para dar 0.18 g (97% de rendimiento) del compuesto del título.

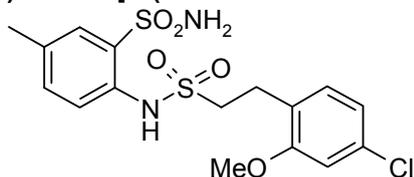
35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.56 (br. s., 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.06 – 7.12 (m, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.38 – 3.46 (m, 2 H), 3.00 – 3.10 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 461, 463 [M-1]<sup>-</sup>.

**b) Ácido 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-3-sulfamoil-benzoico**

40 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 211 b) en 34% de rendimiento, comenzando a partir de 2-[2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.16 (br s., 1 H), 8.82 (s., 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.12 (dd, 1 H), 8.08 (br s., 2 H), 7.17 (d, 2 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.90 (dd, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.47 – 3.41 (m, 2 H), 3.00 – 2.85 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  447, 449 [M–1] $^-$ .

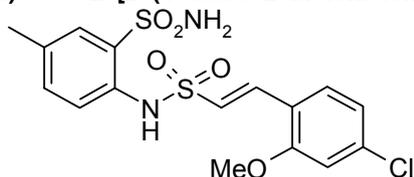
5 **c) 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida**



10 Paladio sobre carbono (5 p. %, 0.4 g) fue añadido a una solución de 2-[2-(4-cloro-2-metoxifenil)-etanosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida (0.55 g, 1.32 mmol) en etil acetato (20 mL) y la mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (30 psi) durante 4 horas. La solución fue filtrada a través de una almohadilla de Celita y concentrada a presión reducida para dar 0.31 g (57% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.77 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.83 (dd, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.36 – 3.46 (m, 2 H), 2.92 – 3.05 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  417, 419 [M–1] $^-$ .

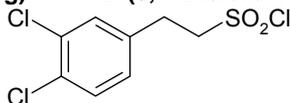
15 **d) 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida (2):**



20 2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonil cloruro (0.50 g, 1.87 mmol) fue añadido lentamente a una solución de 2-amino-5-metil-bencenosulfonamida (0.38 g, 2.05 mmol) en piridina anhidra (10 mL) y la mezcla de reacción fue agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue disuelto en etil acetato (30 mL). La fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 M y salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna dio 0.42 g (54% de rendimiento) del compuesto del título.

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.70 (s, 1 H), 7.52 – 7.61 (m, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.72 (s, 3 H).

**g) 2-(3,4-Dicloro-fenil)-etanosulfonil cloruro**



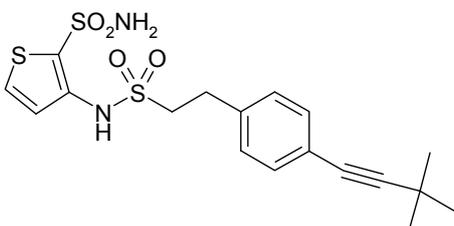
30 Tionil cloruro (1.15 mL, 15.83 mmol) fue añadido en forma de gotas a una suspensión de 2-(3,4-dicloro-fenil)-etanosulfonato de sodio (3.17 g, 11.47 mmol) en una mezcla de benceno anhidro (50 mL) y N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y fue luego calentada a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y filtrada a través de una almohadilla de Celita. Los sólidos fueron lavados con benceno y los filtrados combinados fueron concentrados *al vacío*. El residuo fue tomado en hexano y la suspensión resultante fue calentada a 50 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, un sólido fue recogido por filtración para dar 2.20 g (70% de rendimiento) del compuesto del título.

35  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 3.84 – 3.93 (m, 2 H), 3.27 – 3.34 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  253 [M–1] $^-$  (ácido sulfónico correspondiente Mw=255).

40

**Ejemplo 214**

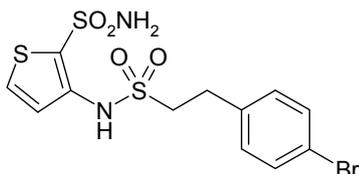
**Amida del ácido 3-{2-[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-tiofeno-2-sulfónico**



El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 210 en 18% de rendimiento, comenzando a partir de la amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-tiofeno-2-sulfónico y 3,3-dimetil-1-butino. La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando 50% etil acetato en hexanos como el eluyente, seguido por la purificación por HPLC preparativa.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.66 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.22 (d, 2 H), 7.12 (d, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.04 (m, 2 H), 1.29 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  425  $[\text{M}-1]^+$ .

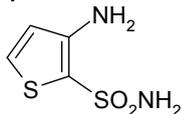
**a) Amida del ácido 3-[2-(4-bromo-fenil)-etanosulfonilamino]-tiofeno-2-sulfónico**



Una mezcla de 3-amino-tiofeno-2-sulfonamida (0.10 g, 0.56 mmol) y 2-(4-bromofenil)-etanosulfonil cloruro (0.18 g, 0.62 mmol) en piridina anhidra (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con etil acetato (25 mL) y la fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 M (25 mL), bicarbonato de sodio saturado (25 mL) y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a presión reducida para dar 0.16 g (67% de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.65 (d, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.32 (d, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 3.04 (m, 2 H)

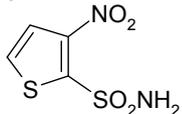
**b) 3-Amino-tiofeno-2-sulfonamida**



Una solución acuosa 57% de ácido yodhídrico (15 mL) fue añadido a 3-nitro-tiofeno-2-sulfonamida pura (1.02 g, 4.90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 90 °C durante 1 hora, enfriada hasta la temperatura ambiente y diluida con etil acetato (50 mL). La mezcla fue lavada con una solución de tiosulfato de sodio y el pH fue ajustado a pH~8 con bicarbonato de sodio. La mezcla fue extraída con 10% metanol en etil acetato y la fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 30-70% etil acetato en hexanos como el eluyente, dio 65% de rendimiento del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.54 (d, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 6.62 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  179  $[\text{M}+1]^+$ .

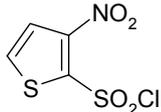
**c) 3-Nitro-tiofeno-2-sulfonamida**



Hidróxido de amonio (28% acuoso, 2.4 mL, 17.57 mmol) fue añadido a una solución agitada de 3-nitro-tiofeno-2-sulfonil cloruro (1.00 g, 4.39 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 15 min la mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El residuo fue triturado en metanol y diclorometano. El sólido fue recogido por filtración y secado para dar 1.02 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7.93 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.58 (br. s., 2 H); MS (ESI)  $m/z$  207  $[\text{M}-1]^-$ .

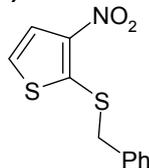
**d) 3-Nitro-tiofeno-2-sulfonil cloruro**



Agua (35 mL) y ácido fórmico (35 mL) fueron añadidos a una solución de 2-bencilsulfanil-3-nitro-tiofeno (1.00 g, 3.98 mmol) en diclorometano (70 mL). La mezcla de reacción fue enfriada hasta -5 °C y gas cloro fue burbujeado a través de la mezcla heterogénea con agitación vigorosa durante 15 min. La mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente y agitada durante 30 min bajo un flujo de nitrógeno para eliminar el exceso de gas cloro. Diclorometano (50 mL) fue añadido y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna, usando un gradiente de 15-30% etil acetato en hexanos como el eluyente, dio 59% de rendimiento del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.78 (q, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  208  $[\text{M}-1]^-$  (ácido sulfónico correspondiente,  $\text{MW}=209$ )

e) **2-Bencilulfanil-3-nitro-tiofeno**



5

Una mezcla de 2-cloro-3-nitrotiofeno (1.00 g, 6.11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2.1 mL, 12.22 mmol) y bencil mercaptano (0.8 mL, 6.72 mmol) en dimetil sulfóxido (5 mL) fue colocada en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 1 hora, enfriada hasta la temperatura ambiente y agua (10 mL) fue añadida. La mezcla fue diluida con etil acetato (50 mL) y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, concentrada *al vacío* y secada *al vacío* para dar 97% de rendimiento del compuesto del título.

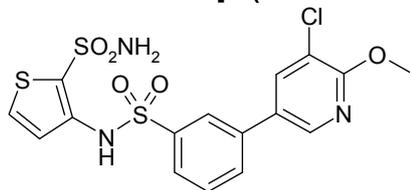
10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.61 (d, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 2 H), 7.29 – 7.41 (m, 5 H), 7.07 (d, 1 H), 4.27 (s, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  252  $[\text{M}+1]^+$ .

**Ejemplo 215**

15

**Amida del ácido 3-[3-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-tiofeno-2-sulfónico**



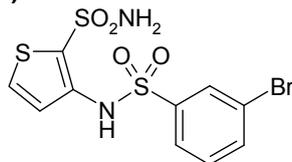
Bis(trifenilfosfina)paladio(II) cloruro (4.65 mg, 6.62  $\mu\text{mol}$ ) fue añadido a una mezcla desgasificada de ácido 3-cloro-2-metoxi-piridina-5-borónico (62.02 mg, 0.33 mmol), sulfonamida, amida del ácido 3-(3-bromo-bencenosulfonilamino)-tiofeno-2-sulfónico (146.10 mg, 0.37 mmol), trietilamina (0.10 mL, 0.73 mmol) en etanol anhidro (5 mL). La mezcla resultante fue calentada en un reactor de microondas a 140 °C durante 10 min, enfriada hasta la temperatura ambiente, diluida con etil acetato (10 mL), filtrada a través de una almohadilla de Celita y concentrada *al vacío*. La purificación por HPLC preparativa, usando 0.1% ácido trifluoro acético acuoso/acetonitrilo como el eluyente, dio 83.3 mg (55% de rendimiento) del compuesto del título.

20

25

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 8.31 (d, 1 H), 7.96 – 8.06 (m, 2 H), 7.79 – 7.86 (m, 2 H), 7.56 – 7.64 (m, 2 H), 7.33 (d, 1 H), 4.04 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  460, 462  $[\text{M}+1]^+$ .

a) **Amida del ácido 3-(3-bromo-bencenosulfonilamino)-tiofeno-2-sulfónico**



30

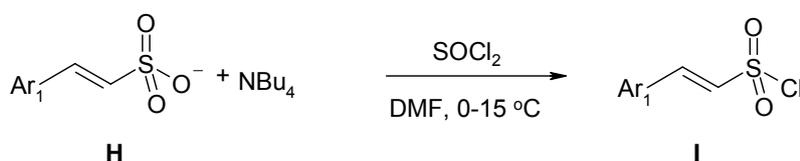
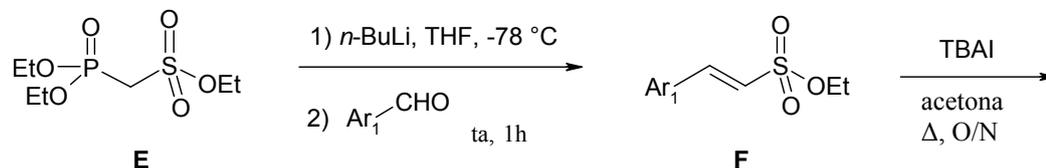
Una mezcla de la amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-sulfónico (100 mg, 0.56 mmol) y 3-bromo-bencenosulfonil cloruro (97  $\mu\text{L}$ , 0.67 mmol) en piridina anhidra (3 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 17 horas. El solvente fue eliminado *al vacío* y el residuo fue tomado en diclorometano (25 mL). La fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna, usando 4–6% metanol en diclorometano como el eluyente, dio 147.6 mg (66% de rendimiento) del compuesto del título.

35

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.87 (d, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  395, 397  $[\text{M}-1]^-$  (ácido sulfónico correspondiente  $\text{Mw}=397$ ).

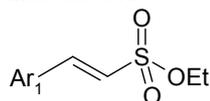
### Procedimiento general para la síntesis de los estirenil sulfonil cloruros

#### Método C



5

#### Método C.1 Síntesis de los etil ésteres del ácido ariltenosulfónico (F)



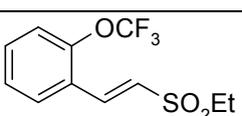
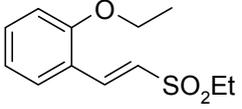
10 *n*-Butillitio (11 mmol, 2.5 M solución en hexanos) fue añadido en forma de gotas una solución agitada de etil éster del ácido dietoxi(fosforil) metanosulfónico **E** (11 mmol) en 150 mL de tetrahidrofurano a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción fue agitada a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 min y una solución del aldehído correspondiente (10 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano fue añadida en forma de gotas. Después que la adición fue completada la mezcla de reacción fue calentada hasta la temperatura ambiente, agitada durante 1 hora y apagada con salmuera. La mayor parte del tetrahidrofurano fue eliminado *al vacío* y diclorometano (200 mL) fue añadido. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue evaporado. La purificación por cromatografía de columna, usando hexano/etil acetato (2 : 1) como el eluyente, dio el éster **F**.

20

Los compuestos listados en la Tabla 4 fueron sintetizados siguiendo este procedimiento.

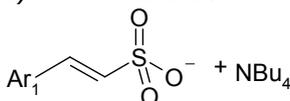
Tabla 4:

Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
	50%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.48 – 7.65 (m, 3 H), 7.22 – 7.36 (m, 2 H), 6.73 (d, 1 H), 5.94 (t, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H)
	90%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.79 (dd, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.24 – 7.31 (m, 1 H), 7.16 (d, 1H), 6.56 (t, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 1.25 (t, 3 H)
	90%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.77 (d, 1 H), 7.34 – 7.46 (m, 2 H), 6.91 – 7.01 (m, 3 H), 4.67 (m, 1 H), 4.22 (q, 2 H), 1.37 – 1.46 (m, 9 H)
	90%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7.61 – 7.73 (m, 9 H), 6.81 (d, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 1.42 (t, 3 H)
	65%	$^1\text{H NMR}$ no disponible

	71%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.81 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.45 – 7.56 (m, 1 H), 7.32 – 7.43 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 1.42 (t, 3 H)
	79%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.77 (d, 1 H), 7.33 – 7.46 (m, 2 H), 6.88 – 7.07 (m, 3 H), 4.19 – 4.30 (m, 2 H), 4.06 – 4.19 (m, 2 H), 1.45 – 1.55 (m, 3 H), 1.32 – 1.44 (m, 3 H)

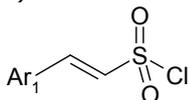
### Método C.2 Síntesis de los ariltenosulfonil cloruros (I)

#### 5 a) Ariltenosulfonatotetrabutil-amonio (H)



10 Yoduro de tetrabutil-amonio (12 mmol) fue añadido a una solución de etil éster del ácido ariltenosulfónico **F** en acetona (500 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada hasta la temperatura ambiente y concentrada a presión reducida. La purificación fue realizada por cromatografía de columna, usando diclorometano/metanol (95: 5) como el eluyente. El residuo fue triturado con dietil éter para proporcionar **H** (contaminado con yoduro de tetrabutilamonio) usado en el próximo paso sin purificación adicional.

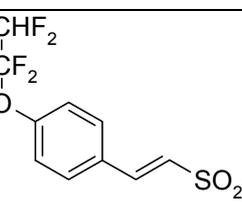
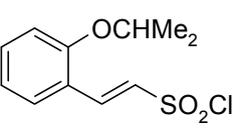
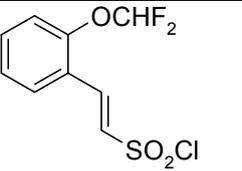
#### 15 b) Ariltenosulfonil cloruros (I)

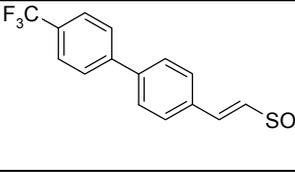
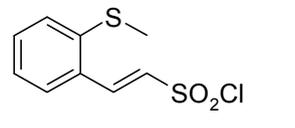
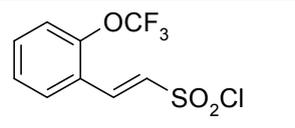
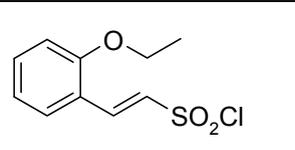


20 Tionil cloruro (45 mmol) fue añadido en forma de gotas a 0 °C a una solución de **H** (15 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 10–15°C durante 15–45 min, vertida sobre hielo triturado y etil acetato (100 mL) fue añadido. La fase orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, y concentrada a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna, usando 10% etil acetato en hexanos como el eluyente, seguido por la recristalización a partir de pentano/dietil éter dio el sulfonil cloruro deseado **I**.

Los compuestos listados en la Tabla 5 fueron sintetizados siguiendo este método.

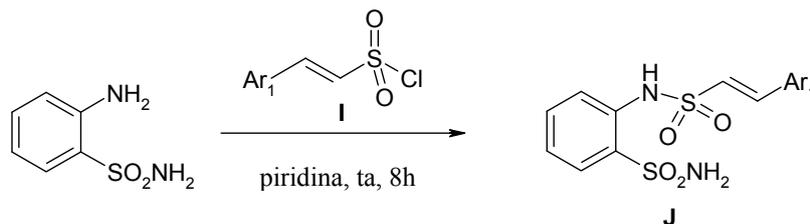
25 **Tabla 5:**

Estructura	Rendimiento (durante dos pasos)	Datos analíticos
	19%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.72 (d, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.34 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 5.94 (t, 1 H) MS (ESI) m/z 299 [M-1] <sup>-</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=300) CHN Calc.: C, 38.25; H, 2.39. Encontrado: C, 38.18; H, 2.59 (1/22 hexano)
	43%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.86 (d, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.38 – 7.49 (m, 2 H), 6.93 – 7.05 (m, 2 H), 4.63 – 4.78 (m, 1 H), 1.44 (d, 6 H). MS (ESI) m/z 241 [M-1] <sup>-</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=242). CHN Calc.: C, 50.67; H, 5.03. Encontrado: C, 50.84; H, 4.43.
	53%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.93 (d, 1 H), 7.49 – 7.64 (m, 2 H), 7.27 – 7.43 (m, 2 H), 7.24 (s, 1H), 6.64 (t, 1 H). MS (ESI) m/z 249 [M-1] <sup>-</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=250). CHN Calc.: C, 40.23; H, 2.63. Encontrado: C, 40.55; H, 2.82.

	57%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 – 7.82 (m, 9 H), 7.29 (d, 1 H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 327 [M–1] <sup>–</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=328). <b>CHN</b> Calc.: C, 51.96; H, 2.91. Encontrado: C, 51.99; H, 3.02.
	68%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.26 (d, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.38 – 7.49 (m, 2 H) 7.22 – 7.29 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 229 [M–1] <sup>–</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=230). <b>CHN</b> Calc.: C, 43.46; H, 3.65. Encontrado: C, 43.44; H, 4.04
	31%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.93 (d, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.54 – 7.61 (m, 1 H), 7.37 – 7.45 (m, 2 H), 7.34 (d, 1 H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 267 [M–1] <sup>–</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=268) <b>CHN</b> Calc.: C, 37.71; H, 2.11. Encontrado: C, 37.78; H, 2.21
	24%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.86 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.40 – 7.52 (m, 2 H), 6.91 – 7.11 (m, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 1.42 – 1.63 (m, 4 H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 227 [M–1] <sup>–</sup> (ácido sulfónico correspondiente MW=228). <b>CHN</b> Calc.: C, 48.68; H, 4.49. Encontrado: C, 48.84; H, 4.63

### Método general para la síntesis de las estirenil sulfonamidas

#### 5 Método D

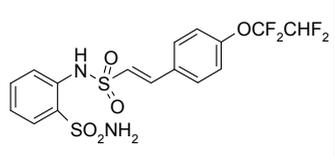
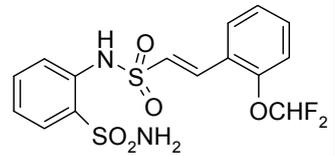


Una solución de 2-amino-bencenosulfonamida (1 mmol) y estirenil sulfonil cloruro **J** (1 mmol) en piridina anhidra (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue disuelto en diclorometano. La fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 1 M, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *al vacío*. La purificación por cromatografía de columna, usando 5% metanol en diclorometano como el eluyente, o por HPLC preparativa dio el compuesto del título **J**.

Los compuestos listados en la Tabla 6 fueron sintetizados siguiendo este procedimiento.

15

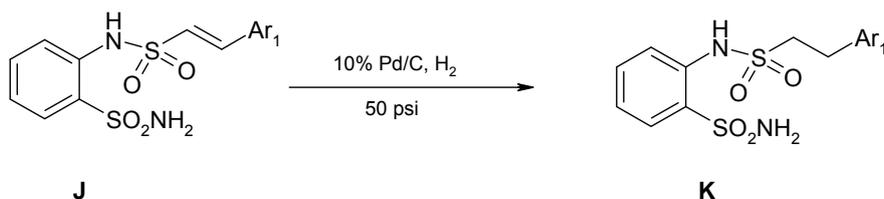
**Tabla 6:**

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
216		77%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.12 (s, 1H), 7.72 – 7.89 (m, 5 H), 7.52 – 7.66 (m, 3 H), 7.39 – 7.48 (m, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.26 (t, 1 H), 6.80 (t, 1H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 455 [M+1] <sup>+</sup>
217		55%	<b><sup>1</sup>H NMR</b> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 9.12 (s, 1 H), 7.75 – 7.85 (m, 4 H), 7.38 – 7.67 (m, 6 H), 7.24 – 7.31 (m, 3 H) <b>MS (ESI)</b> <i>m/z</i> 403 [M–1] <sup>–</sup>

218		25%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 7.78 – 7.88 (m, 9 H), 7.56 – 7.69 (m, 3 H), 7.51 (d, 1 H), 7.28 (t, 1 H) <b>MS (ESI) m/z</b> 481 [M-1] <sup>-</sup>
219		42%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.91 – 7.97 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.50 – 7.57 (m, 1 H), 7.32 – 7.42 (m, 2 H), 7.14 – 7.25 (m, 2 H), 6.89 – 6.97 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 4.64 (m, 1 H), 1.37 (d, 6 H) <b>MS (ESI) m/z</b> 395 [M-1] <sup>-</sup>
220		30%	<b>MS (ESI) m/z</b> 383 [M-1] <sup>-</sup> <b>CHN</b> Calc.: C, 48.86; H, 4.19. Encontrado: C, 47.02; H, 4.21
221		25%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.90 (dd, 1 H), 7.69 – 7.76 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.48 – 7.57 (m, 2 H), 7.32 – 7.41 (m, 2 H), 7.18 – 7.28 (m, 2 H) <b>MS (ESI) m/z</b> 421 [M-1] <sup>-</sup>
222		64%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7.85 – 7.95 (m, 1 H), 7.63 – 7.77 (m, 2 H), 7.48 – 7.59 (m, 1 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.29 – 7.40 (m, 1 H), 7.17 – 7.26 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 4.09 (q, 2 H), 1.41 (t, 3 H) <b>MS (ESI) m/z</b> 381 [M-1] <sup>-</sup>

### Método general para la síntesis de las (aril-etanosulfonil-amino)-bencenosulfonamidas

#### 5 Método E

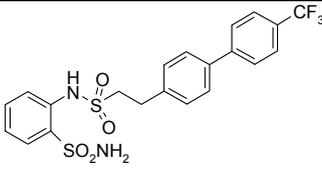


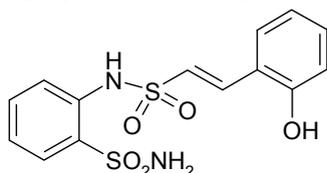
10 Paladio sobre carbono (10 p. %) fue añadido a una solución de estirenil sulfonamidas **J** (0.2 mmol) en alcohol absoluto (10 mL) o en una mezcla de alcohol absoluto (10 mL) y etil acetato (5 mL) y la mezcla resultante fue agitada en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 4 a 16 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celita y el filtrado fue concentrado a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título **K**.

15 Los compuestos listados en la Tabla 7 fueron sintetizados siguiendo este procedimiento.

**Tabla 7:**

Ejemplo	Estructura	Rendimiento	Datos analíticos
223		27%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O) δ ppm 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.34 – 7.40 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.47 (m, 1 H), 3.59 – 3.70 (m, 2 H), 3.09 – 3.23 (m, 2 H) <b>ESMS m/z</b> [M-1] <sup>-</sup> 455

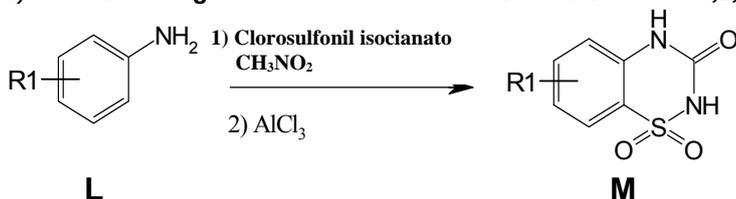
224		26%	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O) δ ppm 7.97 (d, 1 H), 7.75 – 7.89 (m, 4 H), 7.61 – 7.68 (m, 4 H), 7.40 (d, 2 H), 7.30 (t, 1 H), 3.63 – 3.73 (m, 2 H), 3.15 – 3.24 (m, 2 H) ESMS <i>m/z</i> [M–1] 483
-----	---	-----	--

**Ejemplo 225****2-[2-(2-Hidroxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida**

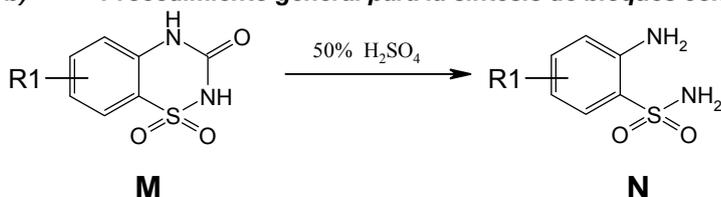
5

Tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 5.4 mL, 5.44 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 5 min a una suspensión de 2-[2-(2-etoxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida (ejemplo 222) (0.21 g, 0.54 mmol) en diclorometano (10 mL) a –78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitada durante la noche. Se enfrió hasta –20 °C y metanol (5 mL) fue añadido lentamente. La solución resultante fue calentada hasta la temperatura ambiente y calentada a 50 °C durante 1 hora. Los volátiles fueron eliminados a presión reducida y el residuo fue tomado en metanol (5 mL). La mezcla fue concentrada *al vacío* y el proceso fue repetido una vez más. El residuo fue tomado en agua (5 mL) y etil acetato (15 mL). La fase orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. La purificación por HPLC preparativa dio 31 mg (16% de rendimiento) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.87 (dd, 1 H) 7.65 – 7.71 (m, 2 H) 7.46 – 7.54 (m, 1 H) 7.37 (d, 1 H) 7.09 – 7.24 (m, 3 H) 6.79 – 6.85 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 355 [M+1]<sup>+</sup>.

**Método general para la síntesis de bloques construidos de amino sulfonamida****Método F****a) Método general para la síntesis de los derivados de 1,2,4-benzotiadiazina**

Una solución de anilina **L** (50 mmol) en nitrometano anhidro (50 mL) fue añadida lentamente a una mezcla vigorosamente agitada de clorosulfonil isocianato (58 mmol) en nitrometano anhidro (150 mL) a –5 °C. Cloruro de aluminio anhidro (62.5 mmol) fue añadido en pequeñas porciones a la suspensión resultante y la mezcla fue calentada a reflujo durante 30 min. La solución caliente fue vertida sobre hielo (800 g) y agitada durante 30 min. El precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua (75 mL) y suspendido en bicarbonato de sodio acuoso (10 g/200 mL de agua). La suspensión fue calentada hasta que la mayor parte del precipitado fue disuelta, tratada con carbón y filtrada. El pH del filtrado fue ajustado a pH~1 usando ácido clorhídrico 6 M y el sólido fue recogido por filtración, lavado con agua, secado al aire y usado en el próximo paso sin purificación adicional.

**b) Procedimiento general para la síntesis de bloques construidos de amino sulfonamida**

35

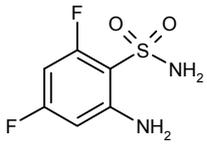
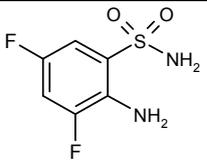
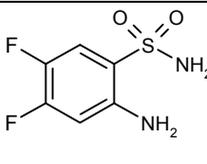
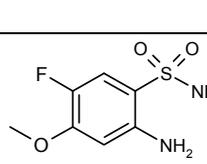
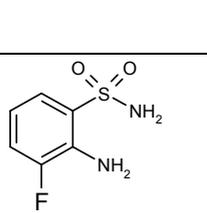
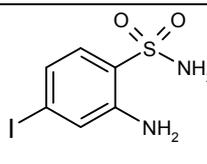
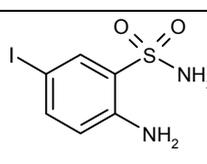
Una suspensión de los derivados de 1,2,4-benzotiadiazina **M** (20.64 mmol) en ácido sulfúrico acuoso (50% p/v) fue calentada a reflujo durante 17 – 24 horas hasta que una solución clara fue obtenida. La mezcla de reacción fue luego enfriada hasta 0 °C y el pH fue ajustado a pH~7 usando hidróxido de sodio acuoso (30% p/v). El producto crudo fue

recogido por filtración, lavado con agua, secado al aire y purificado por cromatografía de columna, usando 20–50% etil acetato en hexanos como el eluyente, o por HPLC preparativa.

Los compuestos listados en la Tabla 8 fueron sintetizados siguiendo este método.

5

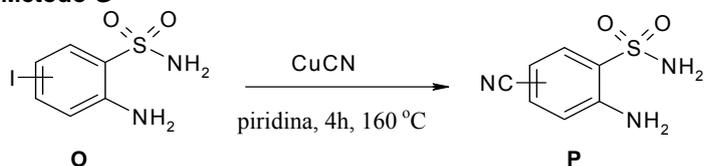
Tabla 8:

Estructura	Rendimiento	Datos espectrales
	19%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.60 (br. s., 2 H), 6.64 (br. s., 2 H), 6.34 – 6.44 (m, 2 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 207 [M-1] <sup>-</sup>
	21%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.61 (br. s., 2 H), 7.42 (ddd, 1 H), 7.17 – 7.26 (m, 1 H), 5.69 (br. s., 2 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 209 [M+1] <sup>+</sup>
	29%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.49 (dd, 1 H), 7.40 (br. s., 2 H), 6.77 (dd, 1 H), 5.97 (br. s., 2 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 209 [M+1] <sup>+</sup>
	34%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.26 (d, 1 H), 7.19 (br.s., 2 H), 6.51 (d, 1 H), 5.76 (br.s., 2 H), 3.80 (s, 3 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 221 [M+1] <sup>+</sup>
	23%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.45 (s, 2 H), 7.40 (d, 1 H), 7.19 – 7.30 (m, 1 H), 6.62 (m, 1 H), 5.79 (s, 2 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 198 [M-1] <sup>-</sup>
	27%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD3OD) $\delta$ ppm 7.34 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.99 (dd, 1 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 299 [M+1] <sup>+</sup>
	22%	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 7.79 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.64 (d, 1 H), 6.02 (br. s., 2 H) <b>MS (ESI)</b> $m/z$ 299 [M+1] <sup>+</sup>

#### Método general para la síntesis de ciano-bencenosulfonamidas:

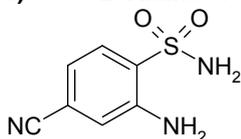
10

##### Método G



Cianuro de cobre(I) (10 mmol) fue añadido a una solución de yodo-bencenosulfonamida **O** (5 mmol) en piridina anhidra (15 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante fue calentada en un tubo sellado a 160 °C durante 4 horas. La mayor parte de la piridina fue eliminada *al vacío* y el residuo fue tomado en etil acetato (100 mL). La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna, usando 50% etil acetato en pentano como el eluyente, dio el compuesto del título **P**.

a) **2-Amino-4-cianobencenosulfonamida**



10 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el **método G** en 31% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-yodo-bencenosulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O) δ ppm 7.80 (d, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 6.77 (br. s., 2 H), 6.01 (br. s., 2 H); MS (ESI) *m/z* 196 [M-1]<sup>-</sup>.

15 b) **2-Amino-5-cianobencenosulfonamida**



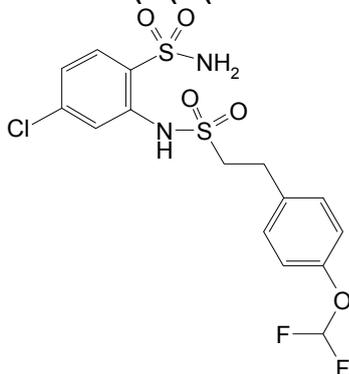
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el **método G** en 42% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-yodo-bencenosulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.96 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H); MS (ESI) *m/z* 196 [M-1]<sup>-</sup>.

20

**Ejemplo 226**

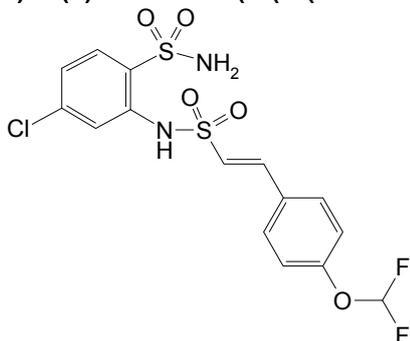
**4-Cloro-2-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**



25 (E)-4-Cloro-2-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida (0.426 g, 0.97 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano anhidro (2 mL). Acetato de sodio (0.318 g, 3.88 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico hidrazida (0.723 g, 3.88 mmol) fueron añadidos y la reacción fue calentada en un microondas a 180 °C durante 60 min. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*. La purificación por HPLC preparativa, dio 41 mg (10% de rendimiento) del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.93 (br. s., 2 H) 7.86 (d, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.33 – 7.26 (m, 2 H) 7.07 (d, 2 H) 3.73 – 3.60 (m, 2 H) 3.07 – 2.91 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 439 [M-1]<sup>-</sup>

a) (E)-4-Cloro-2-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido) bencenosulfonamida

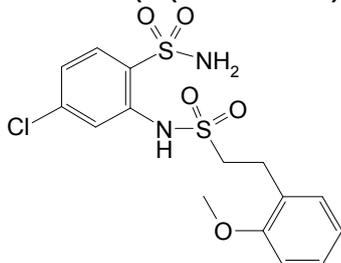


5 2-Amino-4-clorobencenosulfonamida (200 mg, 0.97 mmol) y (E)-2-(4-(difluorometoxi)fenil)etenosulfonil cloruro (260 mg, 0.97 mmol) fueron disueltos en diclorometano anhidro (5 mL) y purgados con argón. Piridina anhidra (0.391 mL, 4.84 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte toda la noche. La reacción fue apagada usando ácido clorhídrico 2 M (20 mL) y extraído con diclorometano. La fase orgánica combinada fue lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío* para dar 426 mg (100% de rendimiento) del compuesto del título.

10 MS (ESI)  $m/z$  437 [M-1]-

**Ejemplo 227**

4-Cloro-2-(2-(2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida



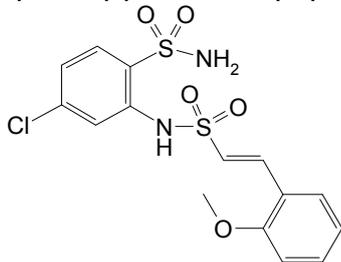
15

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 21% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-4-cloro-2-(2-(2-metoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.03 (s, 1 H) 7.94 (br. s., 2 H) 7.88 (d, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.23 – 7.13 (m, 2 H) 6.92 (d, 1 H) 6.84 (t, 1 H) 3.59 – 3.52 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.00 – 2.93 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  403 [M-1]-

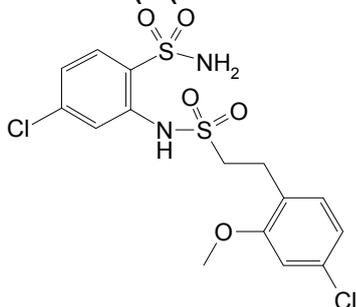
20

a) (E)-4-cloro-2-(2-(2-metoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida



25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) comenzando a partir de 2-amino-4-clorobencenosulfonamida y (E)-2-(2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro.

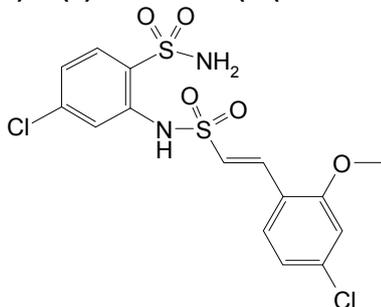
MS (ESI)  $m/z$  401 [M-1]-

**Ejemplo 228****4-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)benzenosulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 41% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-4-cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido)benzenosulfonamida.

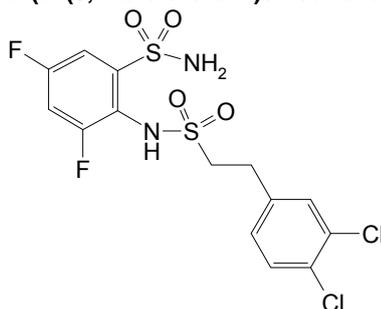
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.92 (br. s., 2 H) 7.86 (d, 1 H) 7.63 (d, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.19 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.60 – 3.51 (m, 2 H) 2.98 – 2.90 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 437 [M-1]-

10 a) **(E)-4-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)vinilsulfonamido) benzenosulfonamida**



El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 100% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-clorobencenosulfonamida y (E)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)etenosulfonil cloruro.

15 MS (ESI) *m/z* 435 [M-1]-

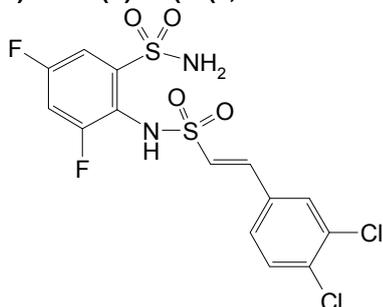
**Ejemplo 229****2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-3,5-difluorobencenosulfonamida**

20

El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 3% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-3,5-difluorobencenosulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H) 7.81 – 7.67 (m, 3 H) 7.64 – 7.49 (m, 3 H) 7.32 (dd, 1 H) 3.62 – 3.52 (m, 2 H) 3.20 – 3.07 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 443 [M-1]-

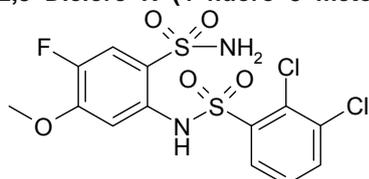
a) **(E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-3,5-difluoro bencenosulfonamida**



5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 100% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-4-clorobencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro.  
MS (ESI)  $m/z$  442 [M-1]-

**Ejemplo 230**

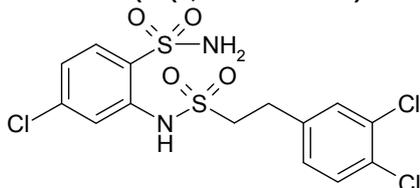
**2,3-Dicloro-N-(4-fluoro-5-metoxi-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida**



10 2-Amino-5-fluoro-4-metoxibencenosulfonamida (200 mg, 0.91 mmol) y 2,3-diclorobenceno-1-sulfonil cloruro (290 mg, 1.18 mmol) fueron disueltos en diclorometano anhidro (5 mL). Trietilamina anhidra (0.290 mL, 2.09 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas bajo una atmósfera inerte. La reacción fue apagada usando ácido clorhídrico 2 M (20 mL) y fue extraída con diclorometano. La fase orgánica combinada fue lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio 23 mg (6% de rendimiento) del compuesto del título.  
15 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.05 (dd, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.35 – 7.21 (m, 2 H) 6.95 (d, 1 H) 3.61 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  427 [M-1]-

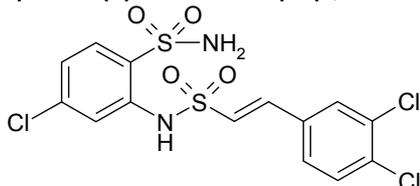
20 **Ejemplo 231**

**4-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida**



25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 3% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-4-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida.  
1H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.80 (d, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 7.32 – 7.27 (m, 2 H) 7.16 (dd, 1 H) 7.05 (dd, 1 H) 3.51 – 3.42 (m, 2 H) 3.02 – 2.95 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  443 [M-1]-

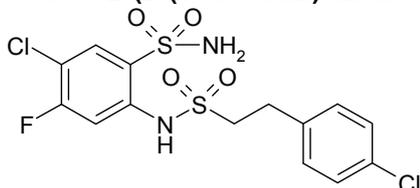
a) **(E)-4-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida**



30 2-Amino-4-clorobencenosulfonamida (100 mg, 0.48 mmol) y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro (171 mg, 0.63 mmol) fueron disueltos en diclorometano anhidro (5 mL) y fueron purgados con argón. Trietilamina anhidra (0.155 mL, 1.11 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte toda la noche. La reacción fue apagada usando ácido clorhídrico 2 M (20 mL) y extraída con diclorometano. Las fases orgánicas  
35

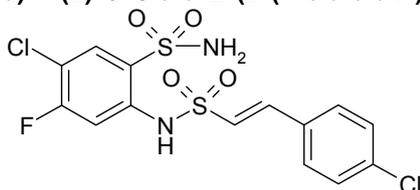
combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío* para dar 194 mg (91% de rendimiento) del compuesto del título.  
MS (ESI)  $m/z$  441 [M-1]-

5 **Ejemplo 232**  
**5-Cloro-2-(2-(4-clorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida**



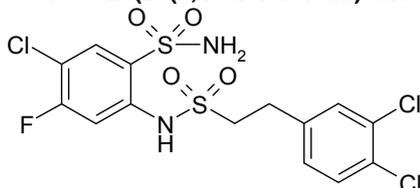
10 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 24% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-5-cloro-2-(2-(4-clorofenil)vinilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida.  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.92 (d, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.16 – 7.04 (m, 4 H) 3.51 – 3.42 (m, 2 H) 3.03 – 2.90 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  425 [M-1]-

15 **a) (E)-5-Cloro-2-(2-(4-clorofenil)vinilsulfonamido)-4-fluorobenceno sulfonamida**



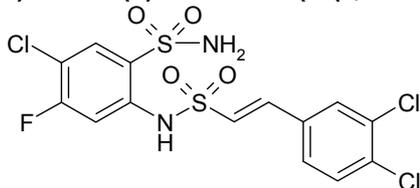
20 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito durante 226 a) en 61% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-cloro-4-fluorobencenosulfonamida y (E)-2-(4-clorofenil)etenosulfonil cloruro.  
MS (ESI)  $m/z$  423 [M-1]-

**Ejemplo 233**  
**5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida**

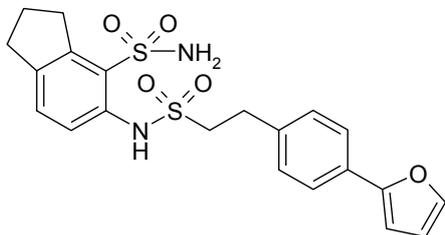


25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 15% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-5-cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida.  
 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7.90 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.33 – 7.26 (m, 2 H) 7.06 (dd, 1 H) 3.51 – 3.44 (m, 2 H) 3.02 – 2.96 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  461 [M-1]-

30 **a) (E)-5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-fluoro bencenosulfonamida**



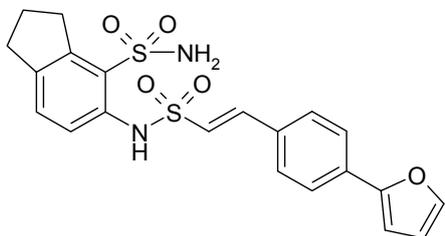
35 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 40% de rendimiento, comenzando a partir de 2-amino-5-cloro-4-fluorobencenosulfonamida y (E)-2-(3,4-diclorofenil)etenosulfonil cloruro.  
MS (ESI)  $m/z$  459 [M-1]-

**Ejemplo 234****5-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 40% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-5-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.61 (d, 2 H) 7.46 (dd, 1 H) 7.42 (d, 2 H) 7.22 (d, 2 H) 6.63 (dd, 1 H) 6.47 (dd, 1 H) 3.53 – 3.47 (m, 2 H) 3.31 – 3.19 (m, 4 H) 2.94 (t, 2 H) 2.19 – 2.09 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 445 [M-1]<sup>-</sup>

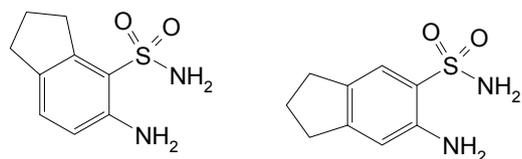
10 a) **(E)-6-(2-(4-(furan-2-il)fenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**



15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 18% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida y 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1). Los dos isómeros fueron separados por HPLC preparativa.

MS (ESI) *m/z* 443 [M-1]<sup>-</sup>

b) **Compuesto de 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida con 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1)**

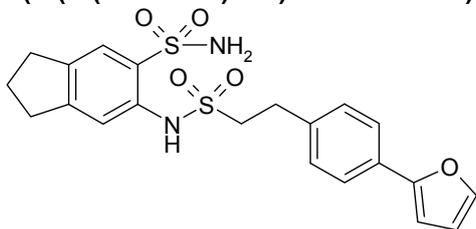


20

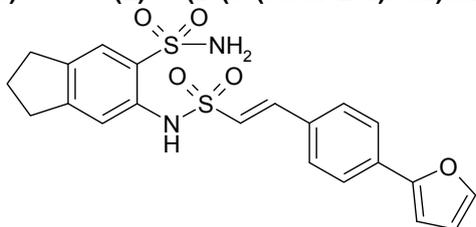
25 Cloruro sulfurisocianatídico (0.752 mL, 8.63 mmol) y nitroetano anhidro (10 mL) fueron mezclados, enfriados hasta -5°C (baño de hielo/sal) y una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-5-amina (1 g, 7.51 mmol) en nitroetano anhidro (10 mL) fue añadida en forma de gotas bajo agitación vigorosa. Cuando la adición fue completada, cloruro de aluminio anhidro (1.251 g, 9.39 mmol) fue añadido y la suspensión fue calentada a 110 °C durante 60 min. La solución fue enfriada hasta la temperatura ambiente y diluida con agua (50 mL) y etil acetato (50 mL). La mezcla fue filtrada y las capas fueron separadas. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada *al vacío*. El residuo fue disuelto en ácido sulfúrico y agua (1:1 30 mL) y calentado a 140 °C durante 90 min antes que este se dejara alcanzar la temperatura ambiente y agitado toda la noche. La mezcla fue neutralizada usando 15% hidróxido de sodio y extraído con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas *al vacío*

30

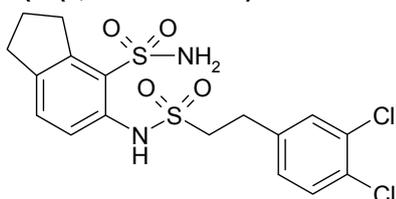
para dar 0.664 g (21% de rendimiento) de la mezcla del título.  
MS (ESI) *m/z* 211 [M-1]<sup>-</sup>

**Ejemplo 235****6-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**

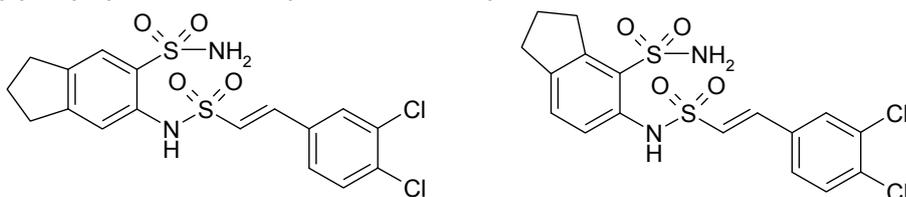
5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 47% de rendimiento, comenzando a partir de (E)-6-(2-(4-(furan-2-il)fenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida. Calentado en un microondas a 180 °C durante 15 min. La mezcla fue filtrada y el solvente fue evaporado *al vacío*.  
 10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.80 (s, 1 H) 7.61 (d, 2 H) 7.49 – 7.43 (m, 2 H) 7.23 (d, 2 H) 6.63 (dd, 1 H) 6.47 (dd, 1 H) 3.61 – 3.47 (m, 2 H) 3.27 – 3.18 (m, 2 H) 3.02 – 2.89 (m, 4 H) 2.23 – 2.04 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 445 [M-1]-

**a) (E)-6-(2-(4-(furan-2-il)fenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**

15 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 18% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida y 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1). Los dos isómeros fueron separados por HPLC preparativa.  
 MS (ESI) *m/z* 443 [M-1]-

**Ejemplo 236****5-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida**

25 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 en 20% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto (E)-5-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida y (E)-6-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
 30 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.50 (d, 1 H) 7.39 – 7.29 (m, 3 H) 7.08 (dd, 1 H) 3.51 – 3.42 (m, 2 H) 3.30 – 3.21 (m, 2 H) 3.05 – 2.99 (m, 2 H) 2.90 (t, 2 H) 2.02 – 2.16 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 447 [M-1]-

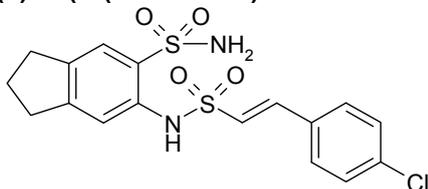
**a) Compuesto (E)-5-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida y (E)-6-(2-(3,4-diclorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1)**

35 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 38% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida y 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1).

MS (ESI)  $m/z$  445 [M-1]-

**Ejemplo 237**

**(E)-5-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida**



5

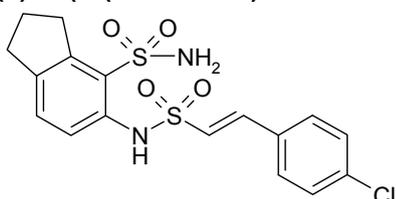
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 41% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida con 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.79 (s, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.46 – 7.37 (m, 3 H) 6.94 (d, 1 H) 5.05 (s, 1 H) 2.94 (ddd, 4 H) 2.22 – 2.07 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  411 [M-1]-

10

**Ejemplo 238**

**(E)-6-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida**



15

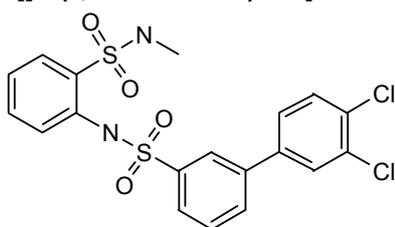
El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 226 a) en 60% de rendimiento, comenzando a partir de una mezcla del compuesto 5-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida con 6-amino-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida (1:1). La purificación fue realizada por HPLC preparativa.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.72 (s, 1 H) 7.43 (d, 1 H) 7.37 – 7.27 (m, 4 H) 6.82 (d, 1 H) 5.00 (s, 1 H) 3.19 (t, 2 H) 2.84 (t, 2 H) 2.09 – 2.00 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  411 [M-1]-

20

**Ejemplo 239**

**2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-N-metil-bencenosulfonamida**

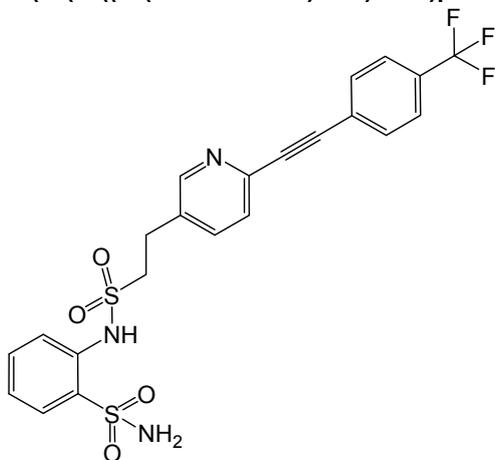


25

El compuesto del título fue sintetizado por preparación análoga al Ejemplo 148 en 47% de rendimiento, comenzando a partir de 3-(3,4-diclorofenil)bencenosulfonil cloruro.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.30 (br. s., 1 H), 8.19 (br. s., 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.90 – 7.98 (m, 3 H), 7.77 (d, 1 H), 7.66 – 7.74 (m, 3 H), 7.58 – 7.66 (m, 2 H), 7.29 (t, 1 H), 2.30 (d, 3 H); MS  $m/z$  469, 471 [M-1]-

30

**Ejemplo 240****2-(2-(6-((4-(Trifluorometil)fenil)etinil)piridin-3-il)etilsulfonamido)benzenosulfonamida**

5 El compuesto del título fue sintetizado como es descrito para el Ejemplo 179 a) en 28% de rendimiento, comenzando a partir de 2-(2-(6-bromopiridin-3-il)etilsulfonamido)benzenosulfonamida y 4-etinil-alfa,alfa,alfa-trifluorotolueno. La purificación fue realizada por HPLC preparativa.  
 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.98 (s, 1 H) 8.51 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 7.81 – 7.86 (m, 6 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.59 – 7.69 (m, 3 H) 7.32 – 7.37 (m, 1 H) 3.67 – 3.74 (m, 2 H) 3.06 – 3.12 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 508 [M-1]-.

10

**Ensayos para Determinar la Actividad Biológica****Inhibición de la actividad de la prostaglandina E sintasa**

15

Los compuestos fueron probados como inhibidores de la actividad de la prostaglandina E sintasa microsomal en ensayos de prostaglandina E sintasa microsomal y ensayos de células completas. Estos ensayos miden la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2) la cual es tomada como una medida de la actividad de la prostaglandina E sintasa. Los ensayos bioquímicos de la prostaglandina E sintasa microsomal usaron prostaglandina E sintasa-1 microsomal en preparaciones microsomas. La fuente de los microsomas puede ser por ejemplo células A549 humanas estimuladas con interleucina-1β (las cuales expresan mPGES-1 humana) o células Sf9 transfectadas con plásmidos que codifican mPGES-1 cDNA humana.

20

El ensayo de sangre completo [descrito por Patrignani, P. y otros, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, vol. 271, pp 1705-1712] fue usado como el ensayo celular completo para probar los compuestos. La sangre completa proporciona una proteína y un medio rico en células para el estudio de la eficacia bioquímica de los compuestos antiinflamatorios tal como los inhibidores de prostaglandina sintasa. Para estudiar las actividades inhibitorias de estos compuestos, la sangre humana fue estimulada con lipopolisacárido (LPS) durante típicamente 16 horas para inducir la expresión mPGES-1, después de la cual la concentración de la PGE2 producida fue medida por ensayo inmuno-competitivo (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo, HTRF) como es leída para la efectividad contra la producción de PGE2 dependiente de mPGES-1.

30

**Ensayo bioquímico de la prostaglandina E sintasa microsomal**

35 Una solución del compuesto de prueba fue añadida a una preparación de microsomas diluida conteniendo mPGES-1 humana y preincubada durante 15 minutos en buffer de fosfato de potasio pH 6.8 con glutatión cofactor (GSH). Las soluciones correspondientes sin compuesto de prueba fueron usadas como controles positivos, y las soluciones correspondientes sin compuesto de prueba y sin microsomas fueron usadas como controles negativos. La reacción enzimática fue luego iniciada mediante la adición del sustrato PGH2 en una solución orgánica (acetronitrilo seco).

40

Las condiciones de reacción típicas de la reacción enzimática fueron entonces: Compuesto de prueba: oscilando desde 60 μM a 0.002 μM, o cero en los controles positivo y negativo; buffer de fosfato de potasio pH 6.8: 50 mM; GSH: 2.5 mM; microsomas conteniendo mPGES-1: 2 μg/mL (muestra y controles positivos) ó 0 μg/mL (control negativo); PGH2: 10.8 μM; Acetonitrilo: 7.7 % (v/v); DMSO: 0.6% (v/v). La reacción fue detenida después de un minuto mediante la adición de una solución ácida (pH 1.9) de citrato y cloruro férrico (concentraciones finales 7 mM y 47 mM respectivamente), por el cual la PGH2 fue secuestrada (la PGH2 es reducida a principalmente ácido 12-hidroxi heptadecatrienoico (12-HHT) el cual no es detectado por el paso de detección de PGE2 posterior). A la solución resultante fue luego neutralizado el pH mediante la adición de buffer de fosfato de potasio, antes de diluir una alícuota

45

## ES 2 397 502 T3

de la solución resultante en un buffer de fosfato de potasio débil (50 mM, pH 6.8) conteniendo 0.2% BSA (p/v). [Adaptado de Jacobsson y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, vol. 96, pp. 7220–7225]. La PGE2 formada fue cuantificada mediante el uso de un kit basado en HTRF comercial (catálogo #62PG2PEC o #62P2APEC de Cisbio International). La actividad 100% fue definida como la producción de PGE2 en los controles positivos sustraída por la producción de PGE2 en los controles negativos. Los valores IC50 fueron luego determinados usando procedimientos estándares.

La información de este ensayo para compuestos representativos es mostrada en la Tabla a continuación. La potencia es expresada como IC50 y el valor indicado es un promedio de al menos n=2. La información indica que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles.

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.13	121	0.22
2	0.27	122	6.7
3	0.14	123	9.3
4	0.079	124	1.3
5	0.04	125	7.2
6	0.074	126	1.2
7	0.28	127	5.1
8	2.2	128	1.7
9	0.61	129	2.5
10	0.45	130	5.2
11	0.59	131	6.6
12	1	132	4.5
13	0.52	133	2.2
14	3.1	134	3.7
15	7.6	135	8.3
16	0.19	136	3.8
17	5.3	137	2.1
18	0.044	138	0.57
19	1.4	139	1.8
20	0.7	140	2.9
21	0.32	141	3.1
22	0.43	142	4.9
23	0.27	143	1.1
24	0.3	144	1.1
25	0.077	145	4.1
26	0.42	146	4.7
27	0.27	147	3.9
28	0.29	148	0.38
29	0.28	149	0.65
30	5.9	150	4.2
31	5.7	151	3.7
32	5.1	152	3.9
33	1.1	153	3.2
34	0.12	154	9.3
35	0.17	155	9.8
36	0.057	156	5.4
37	0.16	157	1.1
38	0.22	158	8.7
39	1.4	159	3.5
40	1.2	160	1.2
41	1.1	161	1.3
42	1.6	162	5.7
43	0.11	163	0.46
44	0.75	164	0.19
45	1.3	165	2.3
46	1.1	166	4.8
47	1.6	167	3.8
48	0.59	168	0.63
49	0.036	169	0.022
50	0.13	170	0.29
51	4.9	171	1.7

ES 2 397 502 T3

Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)
52	0.084	172	7.3
53	0.16	173	1.5
54	0.27	174	0.22
55	0.36	175	3.7
56	0.53	176	0.9
57	0.62	177	2.2
58	0.3	178	2.7
59	2.3	179	6.2
60	2.4	180	1.4
61	2.4	181	0.37
62	2.5	182	0.52
63	3	183	0.081
64	3.1	184	9.6
65	3.8	185	2.5
66	6.2	186	0.25
67	6.4	187	0.68
68	9.1	188	0.27
69	0.27	189	1.4
70	0.22	190	0.68
71	0.3	191	8.3
72	0.49	192	3.2
73	0.29	193	7.9
74	9.8	194	1
75	2.6	195	5.5
76	1.2	196	1.9
77	3.1	197	0.64
78	0.35	198	0.29
79	9.9	199	2.5
80	0.57	200	1.4
81	2.9	201	0.72
82	7.3	202	2.9
83	0.43	203	2.1
84	0.19	204	0.62
85	0.8	205	0.56
86	0.7	206	9.1
87	2.4	207	0.097
88	1.3	208	0.055
89	2.8	209	0.22
90	0.87	210	0.36
91	0.31	211	0.075
92	0.091	212	0.041
93	0.65	213	0.33
94	0.65	214	1.4
95	0.31	215	0.74
96	4.8	216	0.13
97	3.4	217	0.11
98	0.68	218	0.18
99	0.29	219	0.95
100	4	220	0.27
101	1.6	221	0.42
102	0.85	222	0.38
103	9.2	223	0.42
104	4.6	224	0.1
105	0.67	225	6.3
106	0.074	226	1.3
107	0.14	227	1.9
108	4.9	228	0.13
109	6.1	229	5.5
110	0.49	230	6.1
111	0.76	231	0.13
112	6.1	232	0.87
113	0.48	233	0.15

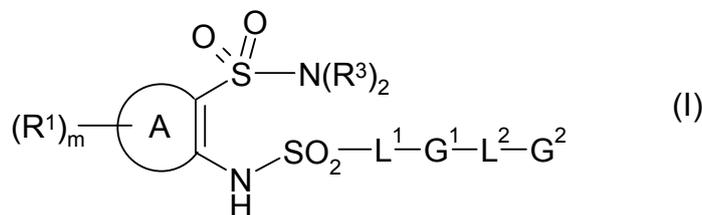
Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)	Ejemplo No.	IC <sub>50</sub> (μM)
114	0.83	234	6.2
115	2.6	235	6.2
116	1.7	236	4.6
117	1.3	237	8.9
118	4.7	238	2.1
119	4.5	239	6.06
120	3.3	240	0.031

### Ensayo de sangre completo

5 La sangre humana recogida a partir de voluntarios humanos en tubos heparinizados fue incubada con 100 μM de ácido acetil salicílico, para inhibir las enzimas ciclooxigenasa (COX)-1/COX-2 constitutivamente expresadas, y luego estimuladas con 0.1 μg/ml LPS para inducir la expresión de enzimas a lo largo de la ruta de COX-2, por ejemplo COX-2 y mPGES-1. 100 μL de esta sangre fueron añadidos a las cavidades de una placa de 384 pocillos conteniendo 1 μL de soluciones DMSO de compuestos típicamente en el rango de concentración final de 316 μM a 0.01 μM. El naproxeno fue usado como compuesto de referencia. La mezcla fue incubada a 37°C durante 16 horas. El plasma fue cosechado por centrifugación y almacenado a -70°C hasta análisis adicionales de los niveles de PGE2. Para los cálculos, el valor de la actividad 0% fue representado por sangre tratada con ácido acetil salicílico, LPS y el compuesto de referencia (1 mM Naproxeno). El valor de la actividad 0% fue representado por sangre tratada con aspirina, LPS y DMSO. [Referencia: Patrignani, P. y otros, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, vol. 271, pp 1705-1712]. La PGE2 formada fue cuantificada, después de la dilución en un buffer de fosfato de potasio débil (50 mM, pH 6.8) conteniendo 0.2% BSA (p/v), mediante el uso de un kit basado en HTRF comercial (catálogo #62PG2PEC o #62P2APEC de Cisbio International). Los valores IC50 fueron luego determinados usando procedimientos estándares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



5

donde:

10 A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;

15 cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;

m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 cada R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

L<sup>1</sup> representa un enlace directo, C<sub>1-4</sub>alquileno, C<sub>2-4</sub>alquenileno o C<sub>2-4</sub>alquinileno;

L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-2</sub>alquileno, -C≡C- o -NHCONH-;

25 G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil;

30 G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;

35 las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos adicionales independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;

cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>tioalcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

40 -NHCO(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

R<sup>9</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil;

45 G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1-4</sub>alquil;

50 con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

3-[(fenilsulfonyl)amino]piridina-2-sulfonamida;

2-amino-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

55 4-tert-butil-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

3-amino-4-hidroxi-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;

- 4-bromo-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 4-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 5 4-metil-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 4-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 10 2-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 4-amino-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 2-[(fenilsulfonyl)amino]-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida;
- 15 2-[[4-metilfenil)sulfonyl]amino]-4-(trifluorometil)benzenosulfonamida; N-(2-sulfamoilfenil)quinolina-8-sulfonamida;
- 4-tert-butil-N-(2-(N-etilsulfamoil)fenil)-2,6-dimetilbenzenosulfonamida;
- 2,5-dibromo-N-(2-(N-etilsulfamoil)fenil)benzenosulfonamida;
- 20 metil 4-(5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)-3-sulfamoilbenzoato;
- 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-sulfamoilfenil)benzenosulfonamida;
- 25 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N-tert-butilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 30 N-(2-(N-metoxi-N-metilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 5,7-dimetil-N-(2-sulfamoilfenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina-2-sulfonamida;
- 6-metil-N-(2-sulfamoilfenil)triazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-2-sulfonamida;
- 35 6-cloro-N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 6-cloro-N-(2-(N-etil-N-metilsulfamoil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- 40 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-(trifluorometil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida;
- N-(2-(N-etil-N-metilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida; y
- 45 N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)-5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-sulfonamida.
2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde A representa fenil, piridil, tienil o 2,3-dihidro-indenil.
3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2 donde m representa un número entero 0, 1 ó 2.
- 50 4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde G<sup>1</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros, dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a uno o más anillos adicionales independientemente seleccionados de un anillo fenil, C<sub>5-6</sub>carbociclil o C<sub>5-6</sub>heterociclil.
- 55 5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbociclil o C<sub>5-8</sub>heterociclil; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros estando opcionalmente fusionado a un anillo adicional independientemente seleccionado de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbociclil y C<sub>5-6</sub>heterociclil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno.
- 60 6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde R<sup>10</sup> es hidrógeno.
- 65 8. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son metil.

9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde  $R^1$  es independientemente seleccionado de halógeno, CN, OH,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5R^6$ ,  $C_{1-4}$ alquil,  $C_{2-4}$ alquinil,  $C_{1-4}$ alcoxy,  $G^3$ ,  $OG^3$  y  $OCH_2G^3$ ; dicho  $C_{1-4}$ alquil o  $C_{2-4}$ alquinil estando opcionalmente sustituido por OH.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde  $G^3$  es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol.
11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde A es fenil, piridil, tienil o 2,3-dihidro-indenil;  $R^1$  es independientemente seleccionado de cloro, fluoro, bromo, CN, OH,  $CONR^5R^6$ , metil, 1-butinil, metoxi,  $G^3$ ,  $OG^3$  u  $OCH_2G^3$ ; dicho metil y 1-butinil estando opcionalmente sustituido por OH o metil;
- 10 m representa un numero entero 0, 1 ó 2;
- $G^3$  es fenil, piridil o 2-metil-1,3,4-oxadiazol;
- 15  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^{10}$  representan hidrógeno;
- $L^1$  representa un enlace directo, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, etenileno,  $-C(CH_3)CH-$ ,  $-CHC(CH_3)-$  o  $-CH_2C(CH_2)-$ ;
- 20  $L^2$  representa un enlace directo,  $-O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-NHCONH-$  o  $-C\equiv C-$ ;
- $G^1$  representa fenil, naftil, piridil, tienil, 2,3-dihidro-indenil tetrahidronaftil, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinil o S,S,-dioxodibenzotienil;
- 25  $G^2$  representa hidrógeno, metil, etil, tert-butil, iso-propil fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil o dibenzofuranil;
- cualquier metil, etil, tert-butil, iso-propil fenil, piridil, pirimidil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil, furanil, tetrahidrofuranil, tienil, tiazolil, pirazolil, benzofuranil, 2,3-dihidro-benzofuranil, indolil, tetrahidronaftil o dibenzofuranil en  $G^1$  y  $G^2$  estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de bromo, cloro, fluoro, CN, OH, metil, tert-butil, metiltio,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $-NHCO(OH)(CH_3)CF_3$ ,  $SO_2NR^{10}R^{11}$  y metoxi; dicho metil, tert-butil o metoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;
- 30  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son metil.
12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-11 siendo una entidad seleccionada de:
- 2-[2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 40 2-[2-[4-(2,3-Dihidrobzofuran-2-il)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 2-[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Benzofuran-2-ilfenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 50 2-[1-(4-Clorofenil)propan-2-ilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-(1-Fenilpropan-2-ilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 55 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[1-(4-Clorofenil)propan-2-ilsulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 60 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 65 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-3-fluoro-bencenosulfonamida;

- 2-[[E]-1-(4-Clorofenil)prop-1-en-2-il]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[2-[4-(2-Furil)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5 2-[2-[4-(Oxolan-2-il)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-[4-(2-Furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 10 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 15 2-[[E]-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 20 2-[[E]-2-(3,4-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 25 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(5-Bromo-2-metoxi-fenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 35 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Cianofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 40 4-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[E]-2-[4-(2-furil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 4-Fluoro-2-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[E]-2-(4-metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 50 2-[[E]-2-(4-Metilsulfanilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 55 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(hidroximetil)-bencenosulfonamida;
- 60 2-[2-(4-Cloro-fenil)-etanosulfonilamino]-5-metilbencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-(piridin-2-ilmetoxi)bencenosulfonamida;
- 65 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-5-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]bencenosulfonamida;

- 2-[2-(2-Cloro-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 5 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 10 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 15 5-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 20 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 3-Fluoro-2-[[[(E)-2-(4-fenilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 25 3-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-metoxifenil)etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(3-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-3-fluoro-bencenosulfonamida;
- 35 3-Fluoro-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[[(E)-2-(2-fluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 40 5-Metil-2-[[[(E)-2-[3-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Ciclopentilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 2-[2-(4-Tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[2-(4-tert-butilfenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 50 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-(Fenetilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 55 2-[[[(E)-2-Feniletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(2-Clorofenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 60 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 2-(2-Fenilpropilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 65 2-[[[(E)-2-(4-Clorofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;

- 2-[[E]-2-(2,6-Diclorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Metilfenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5 2-[[E]-2-(2-Metoxifenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-Naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 10 2-[[E]-2-(4-Clorofenil)prop-1-enil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(4-Clorofenil)prop-2-enil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 15 2-Fluoro-6-[[E]-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[E]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-Fluoro-6-[[E]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 20 2-[[E]-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-6-fluoro-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[E]-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 25 4-Fluoro-2-[[E]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-4-fluoro-bencenosulfonamida;
- 30 5-Metil-2-[[E]-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Metil-2-[[E]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 35 2-[[E]-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[E]-2-naftalen-2-iletetil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 5-Fluoro-2-[[E]-2-[2-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 40 5-Fluoro-2-[[E]-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]-5-fluoro-bencenosulfonamida;
- 45 2-[[E]-2-(2,6-Difluorofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-[2-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[E]-2-[4-(Trifluorometil)fenil]etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 50 2-[[E]-2-(4-Bromofenil)etenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[(E)-2-(4-Bromofenil) etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 55 2-[2-(4-Clorofenil)propilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[2-(2-Metoxifenil)etilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-(2-Naftalen-2-iletilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 60 4-Fluoro-2-(2-naftalen-2-iletilsulfonilamino)bencenosulfonamida;
- 2-[(4-Clorofenil)metilsulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 65 2-[[3-(2,3-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;

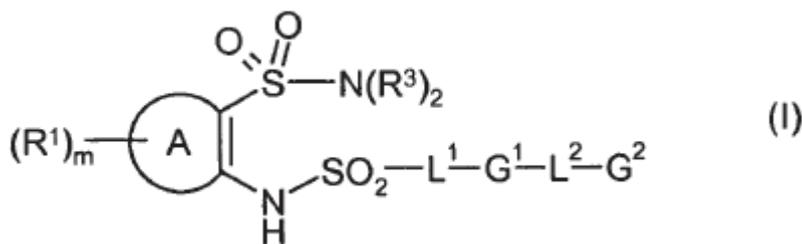
- 2-[[3-(3,5-difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 5 2-[[3-(3-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(4-Cianofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(2,4-Dimetoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 10 2-[[3-(3-Furil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(1H-Indol-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 15 2-[[3-[3-(Trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- N-(2-Sulfamoilfenil)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;
- 7-Metil-N-(2-sulfamoilfenil)-10-oxa-7-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trieno-3-sulfonamida;
- 20 2-(3,4-Diclorofenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[4-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxifenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 25 N-(2-Sulfamoilfenil)tetralin-2-sulfonamida;
- 4-Fenilmetoxi-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[4-Ciclohexilfenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 30 3-Fenil-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- Ácido 5-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfónico (2-sulfamoilfenil)-amida;
- 35 N-(2-Sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(2,5-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-Dibenzofuran-4-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 40 2-[[3-[4-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(3-Metoxifenil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 45 3-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(2,3-Dihidrobzofuran-5-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(6-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 50 2-[[3-(2,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(1-Metilindol-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 55 2-[[3-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 4-Benzofuran-2-il-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(2,4-Difluorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 60 5-Bromo-2-[[3-(3,4-diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenil-bencenosulfonamida;
- 65 2,3-Difluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

- 2,3-Difluoro-N-(4-fluoro-2-sulfamoil-fenil)bencenosulfonamida;
- 3-Cloro-2-fluoro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 5 2,3-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-metil-bencenosulfonamida;
- 10 4-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-3-sulfamoil-benzamida;
- 5-Metil-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- 15 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-metil-bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-5-fenoxi-bencenosulfonamida;
- 5-Fenoxi-2-[[3-[3-(trifluorometoxi)fenil]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 20 2-(2,3-Dicloro-bencenosulfonilamino)-5-hidroxi-bencenosulfonamida;
- (2R)-N-[2-Cloro-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propanamida;
- 25 5-Cloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida;
- 4,5-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)tiofeno-2-sulfonamida;
- 3,4-Dicloro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 30 3-(6-Metoxipiridin-2-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[4-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)metoxi]fenil]sulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 35 3-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 3-(2-Metoxipirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 3-(4-Metilpiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 40 3-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-(5-Cloropiridin-3-il)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 45 3-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 3-(6-Dimetilaminopiridin-3-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-[[3-[3-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 50 2-[[3-[4-(Hidroximetil)fenil]fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[4-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 55 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 2-[[4-(4-Clorofenoxi)fenil]sulfonilamino]bencenosulfonamida;
- 3-(4-Clorofenil)-1-[3-metil-4-[(2-sulfamoilfenil)sulfamoil]fenil]urea;
- 60 N-Metil-N'-(2-sulfamoilfenil)dibenzo[b,d]tiofeno-2,8-disulfonamida 5,5-dióxido;
- 2,3-Dicloro-N-(4,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 65 (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-5-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)bencenosulfonamida;

- 4-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-cianobencenosulfonamida;
- 5 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-cianobencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-(3,3-dimetilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 10 3-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 15 2-(2-(6-(3,3-Dimetilbut-1-inil)piridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(6-(ciclohexiletinil)piridin-3-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Bromofenil)etilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;
- 20 (E)-2-(2-(4-Bromofenil)vinilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;
- 3-(2-Metiltiazol-4-il)-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 25 (E)-2-(2-(3-(Trifluorometil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-Fluorofenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 30 2,3-Dicloro-N-(4-cloro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 2,3-Dicloro-N-(3,5-difluoro-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 35 2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4,6-difluorobencenosulfonamida;
- 5-Ciano-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 40 (E)-2-(2-(3,4-Diclorofenil)vinilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida;
- 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-4-metilbencenosulfonamida;
- 45 5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 4-(3-(5-Cloro-6-metoxipiridin-3-il)fenilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- 4-(2-(4-(Benzofuran-2-il)fenil)etilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- 50 2-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)-5-metilbencenosulfonamida;
- 4-(2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)piridina-3-sulfonamida;
- 55 (E)-2-(2-(4-Ciclopentetilfenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(4-(3,3-Dimetilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(4-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenil)vinilsulfonamido)-bencenosulfonamida;
- 60 2-{2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-5-metil-bencenosulfonamida;
- 2-{2-[4-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- 65 2-[2-(4-Ciclopentiletinil-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;

- 2-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenil)-etanosulfonilamino]-5-hidroximetil-bencenosulfonamida;
- Amida del ácido 3-{2-[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-fenil]-etanosulfonilamino}-tiofeno-2-sulfónico;
- 5 Amida del ácido 3-[3-(5-cloro-6-metoxi-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-tiofeno-2-sulfónico;
- (E)-2-(2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-(difluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 10 (E)-2-(2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-isopropoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 15 (E)-2-(2-(2-(metiltio)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- (E)-2-(2-(2-etoxifenil)vinilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 20 2-(2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(4'-(trifluorometil)bifenil-4-il)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 25 2-[2-(2-Hidroxifenil)-etenosulfonilamino]-bencenosulfonamida;
- 4-Cloro-2-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 4-Cloro-2-(2-(2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 30 4-Cloro-2-(2-(4-cloro-2-metoxifenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 2-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-3,5-difluorobencenosulfonamida;
- 35 2,3-Dicloro-N-(4-fluoro-5-metoxi-2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;
- 4-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)bencenosulfonamida;
- 5-Cloro-2-(2-(4-clorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 40 5-Cloro-2-(2-(3,4-diclorofenil)etilsulfonamido)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 5-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;
- 45 6-(2-(4-(Furan-2-il)fenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;
- 5-(2-(3,4-Diclorofenil)etilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;
- (E)-5-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-4-sulfonamida;
- 50 (E)-6-(2-(4-Clorofenil)vinilsulfonamido)-2,3-dihidro-1H-indeno-5-sulfonamida;
- 2-[[3-(3,4-Diclorofenil)fenil]sulfonilamino]-N-metil-bencenosulfonamida y
- 55 2-(2-(6-((4-(Trifluorometil)fenil)etinil)piridin-3-il)etilsulfonamido)-bencenosulfonamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



donde

5 A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbociclil o C<sub>5-6</sub>heterociclil;

10 cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;

m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 cada R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-2</sub>alquilenlo, -C≡C- o -NHCONH-;

20 G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbociclil o C<sub>5-8</sub>heterociclil;

G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbociclil o C<sub>5-8</sub>heterociclil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;

25 las mitades fenil, heteroaril, carbociclil o heterociclil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos adicionales independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbociclil o C<sub>5-6</sub>heterociclil;

30 cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbociclil o heterociclil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>alcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NHCO(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;

35 R<sup>9</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil;

G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y

cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1-4</sub>alquil;

40 con la condición de que los siguientes compuestos sean excluidos:

2-amino-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

45 metil 4-(5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamido)-3-sulfamoilbenzoato;

4-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

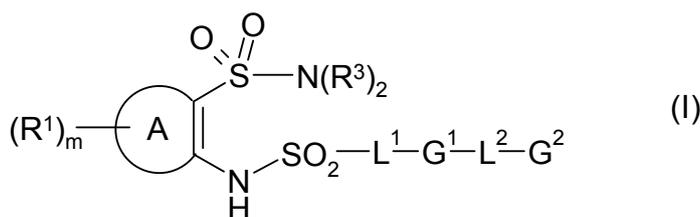
2-nitro-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

50 4-amino-N-(2-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida;

N-(2-sulfamoilfenil)quinolina-8-sulfonamida;

para ser usado en terapia.

55 14. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



donde:

- 5 A es seleccionado de fenil o un heteroaril de 5 ó 6 miembros o una mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros; dicho fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros o mitad heterociclenil de 5 ó 6 miembros en el grupo A estando opcionalmente fusionado a un fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;
- 10 cada R<sup>1</sup> es independientemente seleccionado de halógeno, nitro, SF<sub>5</sub>, CN, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, OH, CHO, CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>alquil, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil, C<sub>1-4</sub>alcoxi, G<sup>3</sup>, OG<sup>3</sup> o OCH<sub>2</sub>G<sup>3</sup>; dicho C<sub>1-4</sub>alquil, C<sub>2-4</sub>alquenil, C<sub>2-4</sub>alquinil o C<sub>1-4</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub>alquil o F;
- m representa un número entero 0, 1, 2, 3 ó 4;
- 15 cada R<sup>3</sup> representa hidrógeno;
- L<sup>2</sup> representa un enlace directo, -O-, -OCH<sub>2</sub>-, C<sub>1-2</sub>alquileno, -C≡C- o -NHCONH-;
- 20 G<sup>1</sup> representa fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil;
- G<sup>2</sup> representa H, C<sub>1-6</sub>alquil, fenil, heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>3-10</sub>carbocicliil o C<sub>5-8</sub>heterocicliil; dicho C<sub>1-6</sub>alquil estando opcionalmente sustituido además por uno o más grupos seleccionados de OH, C<sub>1-6</sub>alcoxi y halógeno;
- 25 las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente fusionadas a uno o más anillos adicionales independientemente seleccionados de fenil, un anillo heteroaril de 5 ó 6 miembros, C<sub>5-6</sub>carbocicliil o C<sub>5-6</sub>heterocicliil;
- 30 cualquiera de las mitades fenil, heteroaril, carbocicliil o heterocicliil en G<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> estando opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>1-6</sub>alcoxi, C<sub>1-4</sub>tioalcoxi, SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -NHCOC(OH)(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>; dicho C<sub>1-6</sub>alquil o C<sub>1-6</sub>alcoxi estando opcionalmente sustituido por OH o por uno o más átomos de F;
- 35 R<sup>9</sup> representa C<sub>1-6</sub>alquil;
- G<sup>3</sup> representa fenil o heteroaril de 5 ó 6 miembros; y
- 40 cada R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> es independientemente seleccionado de H o C<sub>1-4</sub>alquil;
- en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo o dolor neuropático, osteoartritis, artritis reumatoide, neoplasias benignas o malignas, apnea, muerte súbita infantil (SID, per sus siglas en inglés), aterosclerosis, cáncer, aneurisma, hipertermia, miositis, enfermedad de Alzheimer o artritis.