

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 649 116**

51 Int. Cl.:

<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07C 311/21</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)	<b>C07C 311/27</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>C07C 311/29</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/41</b>	(2006.01)	<b>C07C 311/39</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)	<b>C07C 311/46</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/343</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4436</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)		
<b>C07C 311/13</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2012 PCT/EP2012/076836**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093095**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2012 E 12806515 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2794009**

54 Título: **Bisarilsulfonamidas útiles en el tratamiento de inflamación y cáncer**

30 Prioridad:

**22.12.2011 US 201161579360 P**  
**22.12.2011 EP 11195456**  
**28.12.2011 EP 11195962**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.01.2018**

73 Titular/es:

**KANCERA AB (100.0%)**  
**Karolinska Institutet Science Park**  
**Banvaktsvägen 22**  
**17148 Solna, SE**

72 Inventor/es:

**MARTINSSON, JESSICA;**  
**FÄRNEGÅRDH, KATARINA;**  
**JÖNSSON, MATTIAS y**  
**RINGOM, RUNE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 649 116 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

Bisarilsulfonamidas útiles en el tratamiento de inflamación y cáncer

## Campo técnico

5 La presente descripción se refiere a derivados de sulfonamida novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos derivados, a procesos para su preparación y a derivados de sulfonamida para su uso en un método de diagnóstico, profilaxis, o en terapia, p. ej., para el tratamiento de inflamación y cáncer.

## Antecedentes de la invención

10 En la década de 1920, Otto Warburg propuso por primera vez el metabolismo no oxidativo de la glucosa como una característica única de los tumores (Warburg, (1930) Ueber den Stoffwechsel der Tumoren (Londres: Constable); Warburg, (1956) Science 123, 309-314). Esta hipótesis ha causado un gran interés y, a pesar de que las relaciones mecanicistas, casi 100 años después, todavía se están investigando. Hoy en día se explota clínicamente un alto flujo de glucosa en el tumor, usando imágenes PET de captación de <sup>18</sup>F-2-desoxiglucosa como herramienta de diagnóstico para tumores sólidos.

15 Últimamente, se ha dado nueva atención al procesamiento de energía de las células cancerosas (p. ej., Vander Heiden, *et al.*, 2009, Science 324, 1029). El microentorno hipóxico y la consecuente acumulación de lactato como resultado del metabolismo tumoral alterado son predictivos del potencial metastásico y la resistencia terapéutica, y por lo tanto, la supervivencia de pacientes con cáncer (Brown, (1999) Cancer Res. 59, 5863-5870; Walenta & Mueller-Klieser, (2004) Semin. Radiat. Oncol. 14, 267-274; Walenta *et al.*, (2004) Curr. Med. Chem. 11, 2195-2204). Por lo tanto, el direccionamiento de áreas tumorales hipóxicas y/o acidóticas ha llamado la atención como complemento de los tratamientos antiproliferativos (véase, p. ej., Pan & Mak, (2007) Sci. STKE 381, pe 14; Bache *et al.*, (2008) Curr. Med. Chem. 15, 322-338 para revisiones).

20 Los inhibidores conocidos de la glucólisis incluyen, entre otros, 2-desoxiglucosa y 2-bromo-piruvato que se dirige a la hexoquinasa (Liu *et al.*, (2001) Biochemistry 40, 5542-5547; Liu *et al.* (2002) Biochem. Pharmacol. 64, 1745-1751; Xu *et al.*, (2005) Cancer Res. 65, 613-621; Ramanathan *et al.*, (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 5992-5997). La fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-P<sub>2</sub>) desempeña un papel regulador en el metabolismo de la glucosa al aliviar la inhibición de ATP de la fosfofructo-cinasa-1. Los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub> están regulados por la familia de enzimas bifuncionales 6-fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (PFKFB1-4).

25 De estas cuatro isozimas, principalmente PFKFB3 y PFKFB4 son de particular interés para desempeñar un papel en el cáncer. Se demostró que el tratamiento antisentido contra PFKFB3 reduce la tasa de crecimiento tumoral in vivo (Chesney *et al.*, (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 3047-3052). De forma similar, se demostró un crecimiento independiente de anclaje disminuido para los fibroblastos tratados con siRNA (Telang *et al.*, (2006) Oncogene 25, 7225-7234). Un vínculo entre la inflamación y la glucólisis mejorada y un posible potencial para que los inhibidores de PFKFB3 actúen como agentes antiinflamatorios se indicó por un informe de que la vía IL-6-STAT3 puede mejorar la glucólisis mediante la inducción de PFKFB3 (Ando *et al.* J Nippon Med Sch (2010), 77, (2), 97-105). Esta posibilidad fue respaldada por un estudio reciente que utilizó una molécula pequeña, 3-(3-piridinil)-1-(4-piridinil)-2-propen-1-ona (3PO), que previamente ha mostrado reducir la síntesis de F-2,6-P<sub>2</sub>, la captación de glucosa y la proliferación en células transformadas (véase a continuación). Telang *et al.* demostraron que 3PO atenúa la activación de linfocitos T in vitro y suprime la inmunidad dependiente de linfocitos T in vivo, lo que indica que los inhibidores de molécula pequeña de PFKFB3 pueden resultar eficaces como agentes inmunosupresores de linfocitos T (Telang *et al.*, (2012) Journal of Translational Medicine 2012, 10:95). Además, la hipoxia es una característica prominente en la artritis reumatoide (AR) sinovial e induce cambios significativos en la expresión de PFKFB3 y PFKFB4 (Del Rey *et al.*, (2010) Arthritis & Rheumatism 62, 3584-3594).

35 Se informó que la proteína PFKFB4 era fuertemente sensible a la hipoxia (Minchenko *et al.*, (2004) FEBS Lett. 576, 14-20); Minchenko *et al.*, (2005), Biochemie 87, 1005-1010; Bobarykina *et al.*, (2006), Acta Biochemica Polonica 3, 789-799). documento US2010/0267815 A1). Minchenko *et al.* demostraron un aumento de la expresión de ARNm de PFKFB4 en cánceres de mama y colon malignos, en comparación con equivalentes tisulares no neoplásicos correspondientes. Recientemente, Telang *et al.* mostraron niveles disminuidos de F-2,6-P<sub>2</sub> y lactato, así como un crecimiento tumoral disminuido después del silenciamiento de siRNA de PFKFB4 (Telang, S. *et al.*, (2010). El soporte adicional para PFKFB4 como un objetivo potencial para el desarrollo de agentes antineoplásicos vino de un examen metabólico funcional que identificó a PFKFB4 como un importante regulador en el cáncer de próstata (Ros *et al.* (2012) Cancer Discov. 2(4):328-43).

40 Solamente se ha identificado un pequeño número de inhibidores específicos de las actividades de cinasa de PFKFB3 y PFKFB4. En un estudio, se usó un inhibidor de alquilación, N-bromoacetiletanolamina fosfato, fosfato de N-bromoacetiletanolamina, como una herramienta para investigar los sitios de unión de los dominios cinasa y fosfatasa de PFKFB3 y se demostró que inactivaba irreversiblemente PFK-2 (Sakakibara *et al.* (1984), J. Bio Chem 259, 14023-14028). El compuesto es un inhibidor competitivo de PFK-2 con respecto a F6P pero un inhibidor no competitivo con respecto al ATP. Los análogos de este compuesto, N-(2-metoxietil)-bromoacetamida, N-(2-etoxietil)-bromoacetamida y N-(3-metoxipropil)-bromoacetamida, han demostrado actividad in vivo con una mayor tasa de

supervivencia de los ratones BDF<sub>1</sub> trasplantados con P388 (Hirata et al. (2000) Biosci. Biotechnol. Biochem. 64, 2047-2052).

Una estructura cristalina del complejo de PFKFB3 \* ADP \* fosfoenolpiruvato fue descrita por Kim et al. (Kim et al. (2007), J. Mol. Biol. 370, 14-26). Este documento también describió las estructuras cristalinas del complejo PFKFB3 \* AMPPCP \* fructosa-6 fosfato en el que β,γ-metileno-adenosina 5'-trifosfato (AMPPCP) constituía un análogo de ATP no hidrolizable. Recientemente, se describieron inhibidores de PFKFB3 de molécula pequeña identificados por cribado virtual (Chrochet et al. (2011), Anal. Biochem. 418, 143-148; Seo et al. (2011), Plosone, 9, e24179 & Lee et al. (2012) Documento US 2012/0302631). Se demostró que los inhibidores de PFKFB3 identificados reducen los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub>, dando como resultado una disminución del crecimiento tumoral y un aumento de la muerte celular.

Se describió un compuesto de tipo fármaco (Clem et al. (2008) Mol. Cancer Ther. 7, 110-120; Chesney et al. (2008) Documento WO 2008/156783) donde 3-(3-piridinil)-1-(4-piridinil)-2-propen-1-ona (3PO), por métodos computacionales, se identificó como un inhibidor de PFKFB3. La administración de 3PO redujo la concentración intracelular de F-2,6-P<sub>2</sub>, la captación de glucosa y el crecimiento de tumores establecidos in vivo. Recientemente, los benzindoles sustituidos se describieron como inhibidores de PFKFB3. Se demostró que los benzindoles inhiben la proliferación en varias líneas celulares cancerosas, inhiben la captación de glucosa, así como también reducen el crecimiento tumoral in vivo en modelos tumorales (Chand et al. (2011) documento WO2011/103557A1).

Godtfredsen, W.O. et al, en Acta Chemica Scandinavica, vol. 7, (1953), págs. 781-789 y Brodersen, R. et al., en Acta Pharmacologica et Toxicologica (1953), 9, 297-302, describe la preparación de algunos derivados de ácido 4-aminosalicílico, p. ej., 2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)-benzoato de fenilo, y sus pruebas contra la tuberculosis, respectivamente. La preparación de otros derivados del ácido 4-aminosalicílico, p. ej., 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo, para la prueba contra la tuberculosis, se describe por Drain D J et al., en Journal of the Chemical Society, Chemical Society, Letchworth, GB, (1949), páginas 1498-1503. Los derivados de sulfonamida, p. ej., 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo, para su uso dentro del campo del tratamiento de la tuberculosis, también se menciona por Benedikt K. et al., en Monatshefte Für Chemie/Chemical Monthly, vol. 81, n.º 3, (1949), págs. 419-423.

Otro derivado de sulfonamida, es decir, 2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo-[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo, se menciona en el documento EP 0269859 como útil en el tratamiento de la gota.

Se han descrito algunas sulfonamidas sustituidas en el documento CN101817767A, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40, tales como diabetes, cáncer de mama y ciertas enfermedades nerviosas. Otros derivados de sulfonamida se describen en el documento WO2005060963A1, como inhibidores de β-hsd-1 para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como obesidad y diabetes. Adicionalmente, en el documento WO2010076034 y en Journal of medicinal chemistry, vol. 54, n.º 11, 9 de junio de 2011, páginas 3982-3986, se describen ciertos derivados de sulfonamida como inhibidores del Factor Inducible de Hipoxia, útiles para el tratamiento o la prevención de, p. ej., enfermedades inflamatorias y enfermedades hiperproliferativas. En el documento US200416712, ciertos derivados de sulfonamida se describen como inhibidores de metionina aminopeptidasa-2, útiles para el tratamiento del cáncer.

Tamazawa K et al, en Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals 1984 GB, vol. 21, n.º 5, 1984, páginas 441-453, describen 2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)-benzoato de metilo como un intermedio de síntesis. Adicionalmente, los compuestos 2-hidroxi-4-(3-(metilcarbamoil)-fenilsulfonamido)benzoato de metilo, 2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-carbonil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo, 4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo, ácido 3-(N-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfamoil)-benzoico, 4-((3-bromofenil)metilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo y 4-(4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo se desvelan como intermedios de síntesis en el documento WO2012/035171.

### Compendio de la invención

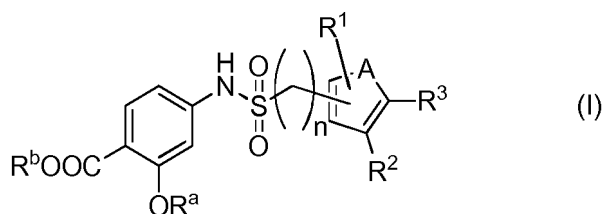
Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en un método de diagnóstico, profilaxis y tratamiento de inflamación o cáncer.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en la inhibición del metabolismo de células cancerosas y células inmunocompetentes para modular la enfermedad.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en la inhibición del metabolismo de la glucosa de células cancerosas y células inmunocompetentes para modular la enfermedad.

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que afectan a los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub> en las células.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

n es 0 o 1;

A es O, S,  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ;

5  $\text{R}^1$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y alcoxi C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

10 cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; carbociclicloxi; heterociclicloxi; carbociclicl-alquilo C0-C3; carbociclicl-alqueno C2-C3; heterociclicl-alquilo C0-C3; y heterociclicl-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclico o heterociclico es monociclico de 5 o 6 miembros o biciclico de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclico o heterociclico está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ;

15 o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ;

con la condición de que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  no sean ninguno hidrógeno;

cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente de H, halógeno, carbociclico C3-C6 monocíclico y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

20 cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcocarbonilamino C1-C6; hidroxialquilo C0-C6; alquiltio C1-C6; carboxi-alquilo C0-C6; alcocarbonilo C1-C6; alquilcarbonilo C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; y alquilsulfonilamino C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

$\text{R}^a$  se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C6;

$\text{R}^b$  se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un  $\text{R}^6$ ; carbociclicl-alquilo C0-C5; y heterociclicl-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclico y heterociclico tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^7$  y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo;

30 con la condición de que  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  no sea ninguno H;

35 cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente de hidroxialcoxi C1-C6; hidroxialcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocarboniloxi C1-C6; carbociclicarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxialquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocarbonilamino C1-C6; (alcocarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocarbonil C1-C6)(carbociclico o heterociclicl de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o  $\text{CONH}_2$ ; carbociclico de 5 o 6 miembros o heterociclicl-carbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; carbocicliclamino o heterocicliclamino de 5 o 6 miembros; y carbociclicloxi o heterociclicloxi de 5 o 6 miembros; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclico o heterociclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^8$ ;

45 cada  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C3; alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3; alcocarbonilo C1-C6; carbociclicl-alquilo C0-C4; heterociclicl-alquilo C0-C4; alquilsulfonilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un

heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; en donde cualquier carbociclilo y heterociclilo tiene 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

5 con la condición de que el compuesto no sea

ácido 5-(N-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfamoil)-2-metoxibenzoico,

2-hidroxi-4-(4-propilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,

4-(4-etilfenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-(4-butilfenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

10 4-(3-bromofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-(4-(terc-butil)fenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-(3,5-diclorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

2-hidroxi-4-(3-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,

4-(3-fluorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

15 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo,

4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de fenilo,

4-(4-clorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de fenilo,

2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,

20 2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,

ácido 2-acetoxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoico,

2-hidroxi-4-(3-(metilcarbamoil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,

2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-carbonil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,

4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

25 ácido 3-(N-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfamoil)benzoico,

4-((3-bromofenil)metilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo, o

4-(4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo.

En una realización, A es O, S,  $-CR^4=CR^4-$  o  $-CR^4=N-$ ; y cuando A es  $-CR^4=CR^4-$  o  $-CR^4=N-$ , uno de  $R^2$  y  $R^3$ , p. ej.,  $R^2$ , se selecciona de carbociclil-alquilo C0-C3; carbociclil-alqueno C2-C3; heterociclil-alquilo C0-C3; y heterociclil-alqueno C2-C3; en donde cualquier carbociclilo o heterociclilo es monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

35 En otra realización, A es O, S,  $-CR^4=CR^4-$  o  $-CR^4=N-$ ; y cuando A es O o S, cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclilcarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcoxycarbonilo C1-C6; ciano; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

40 En otra realización,  $R^3$  se selecciona de H; halógeno; y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

En otra realización,  $R^2$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6; carbociclil-alquilo C0-C3; carbociclil-alqueno

5 C2-C3; heterociclil-alquilo C0-C3; y heterociclil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclilo o heterociclilo es monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

10 En otra realización, R<sup>2</sup> se selecciona de carbociclil-alquilo C0-C3; carbociclil-alqueno C2-C3; heterociclil-alquilo C0-C3; y heterociclil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclilo o heterociclilo es monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

15 Los compuestos rechazados dentro del alcance de fórmula (I) se encontraron en una búsqueda de base de datos usando la herramienta de búsqueda de Internet SciFinder. Sin embargo, para la mayor parte de estos compuestos, no se encontró ningún uso particular indicado; en particular, no hubo ninguna indicación de que alguna vez se hubieran usado en terapia, con algunas excepciones:

Por lo tanto, otro objeto de la invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en terapia, con la condición de que el compuesto no sea:

- 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo,
- 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 20 2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de fenilo, o
- 2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo.

25 Otro objeto de la invención es proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, para su uso en el tratamiento de la inflamación, trastornos inflamatorios o cáncer, con la condición de que el compuesto no sea 2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo.

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el presente documento, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de diagnóstico, profilaxis y tratamiento del cáncer y la inflamación, mediante la modulación de los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub>, y un compuesto para su uso en tal método.

30 Los compuestos de la presente invención pueden actuar como moduladores de los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula anterior pueden mostrar una actividad moduladora del nivel de F-2,6-P<sub>2</sub> correspondiente a una CI<sub>50</sub> de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 25 μM; p. ej., de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 μM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 5 μM, o de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 1 μM, o a una concentración inferior como se prueba en un ensayo convencional como se describirá a continuación.

Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que los compuestos descritos en el presente documento, en virtud de su actividad moduladora del nivel de F-2,6-P<sub>2</sub>, pueden usarse, p. ej., para el tratamiento o la prevención del cáncer y la inflamación, y/o en el tratamiento de trastornos relacionados con el cáncer y la inflamación.

40 De particular interés son los tumores con captación elevada de glucosa en comparación con los tejidos no tumorales normales, identificados mediante, por ejemplo, estudios de PET. Estos tumores incluyen, pero sin limitación, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cánceres colorrectales, cánceres de páncreas, cánceres hematológicos y melanoma.

Un objeto adicional de esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para su uso como un medicamento, especialmente para el tratamiento de cáncer e inflamación.

45 En el presente documento se describe un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con un nivel no deseado de F-2,6-P<sub>2</sub> (p. ej., trastorno inflamatorio y cáncer). El método incluye administrar a un sujeto (p. ej., un sujeto que lo necesita, p. ej., un mamífero; p. ej., un ser humano; p. ej., un ser humano que tiene, que se ha identificado que tiene, en riesgo de tener, o identificado como en riesgo de tener una o más de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En el presente documento se describe un método para el tratamiento o profilaxis de cáncer e inflamación, que incluye administrar a un sujeto (p. ej., un sujeto que necesita dicho tratamiento como se describe en el presente documento) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable

del mismo.

5 En otro aspecto, esta descripción se refiere a un método para el tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de cáncer, que incluye administrar a un sujeto (p. ej., un sujeto que necesita dicho tratamiento como se describe en el presente documento) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que necesite tal tratamiento como se describe en el presente documento. La identificación de un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser según el criterio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (p. ej., de opinión) u objetiva (p. ej., medible mediante un ensayo o método de diagnóstico). En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En un aspecto adicional, esta divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula I (p. ej., como un medicamento o) en la fabricación de un medicamento que contiene un compuesto de fórmula I para un método de diagnóstico, tratamiento o profilaxis (p. ej., tratamiento) de una enfermedad, trastorno, o afección relacionada con niveles no deseados de F-2,6-P<sub>2</sub> como se describe en el presente documento.

15 En un aspecto, la descripción se refiere a un compuesto (que incluye una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento (p. ej., un compuesto que tiene la fórmula I, o subgénero del mismo), incluyendo los compuestos específicos descritos en el presente documento); o una composición o formulación (p. ej., una composición o formulación farmacéutica) que comprende un compuesto (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento (p. ej., un compuesto que tiene la fórmula I, o subgénero del mismo), incluyendo los compuestos  
20 específicos descritos en el presente documento). En algunas realizaciones, la composición o formulación puede incluir adicionalmente un adyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Cualquiera de dichos compuestos se puede usar en los métodos descritos en el presente documento.

**Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que representa el efecto inhibitor del crecimiento del compuesto del Ejemplo 27 junto con cisplatino, sobre la proliferación celular en la línea celular de tumor gástrico NUGC-3 (72 h).

5 La figura 2 es un gráfico que representa el efecto inhibitor del crecimiento de los compuestos del Ejemplo 27 y del Ejemplo 82, respectivamente, sobre la proliferación celular en la línea celular de tumor gástrico NUGC-3 (72 h).

La figura 3 es un gráfico que representa el efecto inhibitor del crecimiento tumoral del compuesto del Ejemplo 183 en xenoinjertos de Mia-Paca 2 en ratones NMRI sin pelo.

10 La figura 4 es un diagrama de barras que representa la concentración plasmática no unida del Ejemplo 183, 30 minutos después de la administración IP.

**Descripción detallada de la invención**

Las siguientes definiciones se aplicarán a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni de otra manera, e incluye ser útil para su uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

"Tratamiento" como se usa en el presente documento, incluye la profilaxis del trastorno o afección nombrada, o la mejora o eliminación del trastorno una vez que se ha establecido.

20 "Diagnóstico" como se usa en el presente documento incluye un método sistemático/de diagnóstico utilizado para identificar la presencia de una entidad donde son posibles múltiples alternativas; ya sea para ayudar a seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento, o para ayudar a definir una combinación de sustancias/terapias que puedan ser beneficiosas para un paciente específico.

"Una cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación o siente un efecto).

25 La referencia a compuestos de "fórmula I" en las realizaciones del presente documento también incluye compuestos de cualquiera de las fórmulas definidas en el presente documento.

30 La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La expresión de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización única o junto con cualquier otra realización o partes de la misma.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "carbociclilo" se refiere a un resto cíclico que contiene solamente átomos de carbono en la estructura anular, mientras que el término "heterociclilo" se refiere a un resto cíclico que contiene no solo átomos de carbono, sino también al menos otro átomo en la estructura anular, p. ej., un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Para el propósito de la presente invención y, a menos que se indique otra cosa, o sea evidente a partir del contexto, los términos "carbociclilo" y "heterociclilo" no deben interpretarse como que incluyen restos cíclicos que contienen un grupo oxo en el anillo, tal como, en, p. ej., ciclohexa-2,5-dienona, ciclohexanona o 3H-pirrol-3-ona.

40 Como se usa en el presente documento con respecto a cualquier carbociclilo o heterociclilo, el término monocíclico se refiere a un resto cíclico que contiene solamente un anillo. El término bicíclico se refiere a un resto cíclico que contiene dos anillos, fusionados entre sí.

La expresión "grupo oxo" como se usa en el presente documento, se refiere a un resto de fórmula



Un resto cíclico que contiene un grupo oxo en el anillo comprende al menos un átomo de carbono del anillo que es el átomo de carbono de un grupo oxo.

45 A menos que se indique otra cosa o sea evidente a partir del contexto, cualquier ciclilo, como se hace referencia en el presente documento, puede ser carbociclilo o heterociclilo, saturado o insaturado, y aromático o no aromático. Por lo tanto, ciclohexilo, ciclohexenilo y fenilo son todos ejemplos de carbociclilo C6 monocíclico.



El término "aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto cíclico (carbocíclico o heterocíclico) insaturado que tiene un carácter aromático, mientras que el término "no aromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto cíclico, que puede ser insaturado, pero eso no tiene un carácter aromático.

5 En un sistema anular bicíclico, como se hace referencia en el presente documento, los dos anillos, fusionados entre sí, pueden ser tanto saturados como insaturados, p. ej., ambos aromáticos. Los anillos también pueden ser de diferentes grados de saturación, y un anillo puede ser aromático mientras que el otro es no aromático. Los anillos también pueden comprender diferentes números de átomos, p. ej., un anillo de 5 miembros y el otro de 6 miembros, formando juntos un anillo bicíclico de 9 miembros.

10 En un heterociclilo bicíclico (o resto heterociclo o heterocíclico, etc.), como se hace referencia en el presente documento, uno o ambos anillos pueden contener uno o varios, p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. Por heteroátomo de acuerdo con la invención se entiende N, O y S.

Un resto cíclico de  $n$  miembros según lo mencionado en el presente documento contiene  $n$  átomos en el anillo (o cíclicos).

15 Los ejemplos de restos heterocíclicos aromáticos de acuerdo con la invención son pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzoxazolilo, benzotienilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, quinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, etc.

20 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, la expresión "heterociclo no aromático" o "heterociclilo no aromático" se refiere a un grupo o radical cíclico no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados preferiblemente entre N, O y S, tal como un dihidropirrolilo, dioxolanilo, ditiolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, dihidropirranilo, dihidropiridilo, dioxanilo, ditianilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropiridilo, tetrahydro-2H-tiopirranilo, y tritianoilo, etc.

Otros ejemplos de heterociclos no aromáticos son radicales biciclilo, que también incluyen aquellos que contienen un anillo aromático y un anillo no aromático, p. ej., indolinilo, cromanilo, tiocromanilo, dihidrobenzofurilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, etc.

El término  $C_n$  se refiere a un radical o resto que contiene  $n$  átomos de carbono.

30 El término  $C_n-C_m$ , donde  $m > n$ , se refiere a un radical o resto que contiene  $n$ ,  $n+1$ ,  $n+2$ ,... o  $m$  átomos de carbono.

Por lo tanto, el término alquilo  $C_1-C_6$  se refiere a un radical alquilo que puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

El término alquilo  $C_0$  se refiere a un enlace covalente. Por lo tanto, p. ej., el término carbociclil-alquilo  $C_0$  se refiere a carbociclilo.

35 Un resto alquilo de acuerdo con la invención que tiene de 1-6 C (es decir, un alquilo  $C_1-C_6$ ) puede ser ramificado o lineal, p. ej., seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, *n*-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbutilo.

Cualquier alquilo  $C_1-C_6$  de acuerdo con la invención, más particularmente, se puede seleccionar de alquilo  $C_1-C_5$ , p. ej., de alquilo  $C_1-C_4$ , de alquilo  $C_1-C_3$ , de alquilo  $C_1-C_2$ , o de metilo.

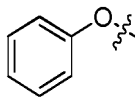
40 Un resto alquenoilo de acuerdo con la invención es un hidrocarbilo lineal o ramificado que comprende al menos un doble enlace entre cualesquiera dos átomos de carbono adyacentes, p. ej., un hidrocarbilo lineal o ramificado que comprende 1 doble enlace.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "halógeno" (o "halo") significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

45 Cualquier halógeno de acuerdo con la invención, en particular, se puede seleccionar entre F, Cl, y Br, p. ej., de F y Cl, o de F.

El término carbocicliloxi se refiere a un radical del tipo  $RO-$ , en donde R es un resto carbociclilo. Fenoxi es un ejemplo de un radical carbocicliloxi.

El término fenoxi se refiere al radical



El término heterociciloxi se refiere a un radical del tipo RO-, en donde R es un resto heterocicilo.

El término alcoxi se refiere a un radical del tipo RO-, en donde R es un resto alquilo.

5 El término alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3 se refiere a alcoxi C1-C6 (cuando alquilo C0-C3 es alquilo C0) o a un radical alquilo C1-C3 sustituido por un alcoxi C1-C6.

El término alcoxicarbonilo se refiere a un radical del tipo ROC(O)-, en donde R es un resto alquilo.

El término carboxi se refiere al radical HO(O)C-.

El término alquiltio se refiere a un radical del tipo RS-, en donde R es un resto alquilo.

El término amino se refiere al radical H<sub>2</sub>N-.

10 El término hidroxí se refiere al radical HO-.

El término hidroxí-alquilo C0-C6 se refiere a un radical seleccionado de hidroxí (véase hidroxí-alquilo C0) y un radical alquilo C1-C6 sustituido con un hidroxí. El hidroxí puede estar unido en cualquier átomo de carbono del radical alquilo, y el radical alquilo puede ser ramificado o lineal. Por ejemplo, hidroxí-alquilo C1 es hidroximetilo.

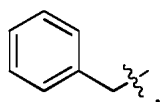
15 El término hidroxí-alquilamino C1-C6 secundario o terciario se refiere un alquilamino secundario o terciario en donde al menos un alquilo está sustituido con un grupo hidroxí.

El término hidroxí-alcoxi C1-C6 se refiere a un alcoxi C1-C6 en donde el resto alquilo está sustituido con un grupo hidroxí.

El término hidroxí-alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 se refiere a un alquilo C1-C6 sustituido con un grupo hidroxí-alcoxi C1-C6.

20 El término ciano se refiere al radical NC-.

El término bencilo se refiere al radical



cuyo radical también puede denominarse fenilmetilo.

25 Por "alquilo sustituido con al menos un halógeno" se refiere a un radical alquilo de la fórmula C<sub>n</sub>X<sub>p</sub>H<sub>(2n+1-p)</sub>-, en donde X<sub>p</sub> se refiere a p átomos de halógeno independientemente seleccionados, que reemplazan p átomos de hidrógeno del radical alquilo C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>- en los mismos o diferentes átomos de carbono. Un ejemplo de un alquilo sustituido con al menos un halógeno es trifluorometilo. El alquilo sustituido con al menos un halógeno puede ser un resto que forma una parte de otro radical, tal como en trifluorometoxi o difluorometoxi.

El término trifluorometilo se refiere al radical CF<sub>3</sub>-.

30 El término trifluorometoxi se refiere al radical CF<sub>3</sub>O-.

El término difluorometoxi se refiere al radical CHF<sub>2</sub>O-.

El término alquilamino secundario se refiere a un radical del tipo RHN-, en donde R es un resto alquilo.

El término alquilamino terciario se refiere a un radical del tipo RR'N-, en donde cada uno de R y R' es un resto alquilo seleccionado independientemente.

35 El término carbamoilo se refiere al radical NH<sub>2</sub>C(O)-.

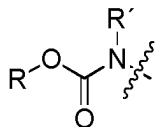
El término alquilamido secundario se refiere un radical del tipo RHNC(O)-, en donde R es un resto alquilo.

El término alquilamido terciario se refiere a un radical del tipo  $RR'NC(O)-$ , en donde cada uno de R y R' es un resto alquilo seleccionado independientemente.

El término alquilcarbonilamino se refiere a un radical del tipo  $RC(O)NH-$ , en donde R es un resto alquilo.

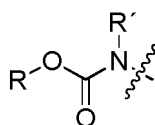
El término alcoxicarbonilamino se refiere a un radical del tipo  $ROC(O)NH-$ , en donde R es un resto alquilo.

5 El término (alcoxicarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino se refiere a un radical del tipo



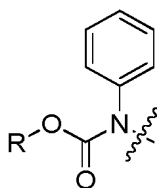
en donde R y R' son restos alquilo C1-C6 seleccionados independientemente.

El término (alcoxicarbonil C1-C6)(carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros)amino se refiere a un radical del tipo



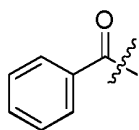
10 en donde R es un resto alquilo C1-C6 y R' es un carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros.

El término (alcoxicarbonil C1-C6)(fenil)amino se refiere a un radical del tipo



en donde R es un resto alquilo C1-C6.

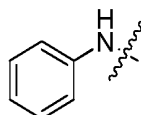
El término benzoílo se refiere al radical



15 El término carbociclicarbonilamino se refiere a un radical del tipo  $RC(O)NH-$ , en donde R es un resto carbocíclico, p. ej., un resto carbocíclico aromático, tal como fenilo.

20 El término carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2 se refiere a un radical seleccionado de carbociclicarbonilamino (véase, carbociclicarbonilamino-alquilo C0), carbociclicarbonilaminometilo (véase, carbociclicarbonilamino-alquilo C1) o carbociclicarbonilaminoetilo (véase, carbociclicarbonilamino-alquilo C2).

El término carbocicliclamino de 5 o 6 miembros se refiere a un radical del tipo  $RNH-$ , en donde R es un carbociclilo como se ha definido en el presente documento anteriormente, y tiene 5 o 6 miembros. Un ejemplo es fenilamino, es decir, el radical



El término 5 o 6 miembros o heterociclilamino se refiere a un radical del tipo RHN-, en donde R es un heterocicilo como se ha definido anteriormente en el presente documento, y tiene 5 o 6 miembros. Un ejemplo es piridinilamino.

El término alquilcarbonilo se refiere a un radical del tipo RC(O)-, en donde R es un resto alquilo.

El término acetilo se refiere a un radical alquilcarbonilo de fórmula CH<sub>3</sub>C(O)-.

- 5 El término amino cíclico se refiere a un radical del tipo RR'N-, en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un ciclo que contiene nitrógeno. Un ejemplo de un amino cíclico es piperidin-1-ilo.

- 10 El término amino cíclico que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo se refiere a un radical del tipo RR'N-, en donde R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un ciclo que contiene nitrógeno y en donde al menos uno de R y R' contiene un heteroátomo, p. ej., O o N, que forma parte del anillo. Los ejemplos de amino cíclico que contienen un heteroátomo adicional en el anillo son morfolino y piperazinilo. Cuando el heteroátomo adicional es nitrógeno, este nitrógeno puede estar sustituido por alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C3, p. ej., metilo.

El término aminocarbonilo cíclico se refiere a un radical del tipo RR'N-C(O)-, en donde RR'N- es un amino cíclico como se ha definido anteriormente en el presente documento.

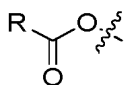
- 15 El término alquilsulfonilo se refiere a un radical del tipo RS(O)<sub>2</sub>-, en donde R es un resto alquilo.

El término alquilsulfonilamino se refiere a un radical del tipo RS(O)<sub>2</sub>NH-, en donde R es un resto alquilo.

El término nitro se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

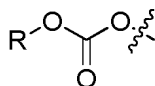
El término carboxi-alquilo C0-C6 se refiere a un carboxi (es decir, carboxi-alquilo C0) y un alquilo C1-C6 sustituido con un carboxi.

- 20 El término alquilcarboniloxi C1-C6 se refiere a un radical del tipo



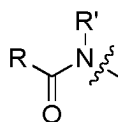
en donde R es alquilo C1-C6.

El término alcoxicarboniloxi C1-C6 se refiere a un radical del tipo



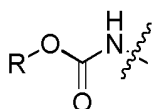
- 25 en donde R es alquilo C1-C6.

El término (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino se refiere a un radical del tipo



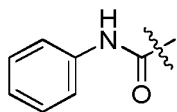
en donde R y R' son restos alquilo C1-C6 seleccionados independientemente.

El término alcoxicarbonilamino C1-C6 se refiere a un radical del tipo



- 30 en donde R es alquilo C1-C6.

El término fenilcarbamoilo se refiere al radical

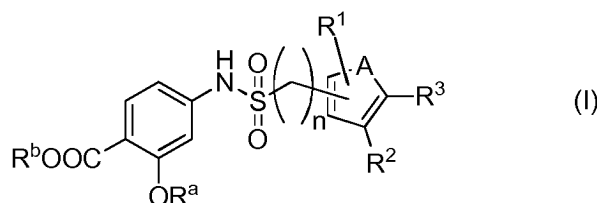


El término alquilsulfinilo C1-C6 se refiere al radical



5 en donde R es alquilo C1-C6.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



como se ha definido anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> y n es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y

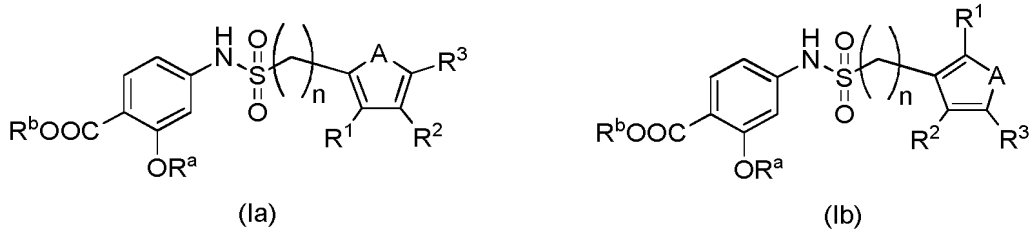
R<sup>b</sup> se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>; carbociclil-alquilo C0-C5; y heterociclil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclilo y heterociclilo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo;

con la condición de que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> no sea ninguno H;

15 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxil; alcoxi C1-C6; hidroxil-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocarboniloxi C1-C6; carbociclilcarbonilo o heterociclilcarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxil-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está  
 20 opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocarbonilamino C1-C6; (alcocarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocarbonil C1-C6)(carbociclilo o heterociclil de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilcarbamoilo; y aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al  
 25 menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>; y

30 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C3; alcoxi C1-C6; alquilsulfinilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

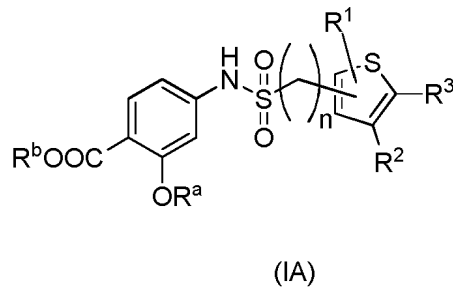
35 En un compuesto de fórmula (I), el anillo que contiene el resto A ("el anillo A") está unido al anillo fenilo R<sup>a</sup>O, R<sup>b</sup>OOC-disustituido a través de un resto sulfonamida -NHS(O)<sub>2</sub>(CH)<sub>n</sub>-. Dependiente del punto de unión del resto sulfonamida al anillo A, el compuesto de fórmula (I) puede representarse por la fórmula (Ia) o (Ib):



En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia).

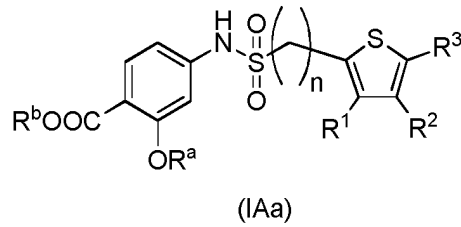
En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib).

En algunas realizaciones, A es S y el compuesto de fórmula (I) puede representarse después por la fórmula (IA)

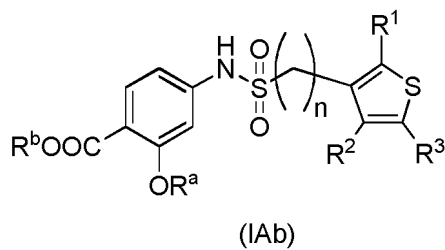


5

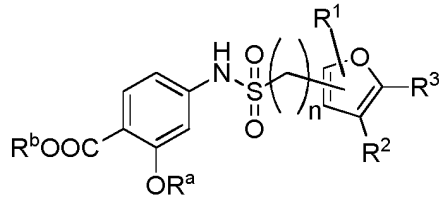
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IA) se representa por la fórmula (IAa)



En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (IA) se representa por la fórmula (IAb)

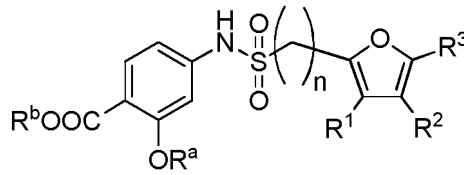


10 En algunas realizaciones, A es O y el compuesto de fórmula (I) puede representarse después por la fórmula (IB)



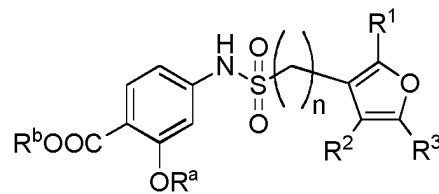
(IB)

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IB) se representa por la fórmula (IBa)



(IBa)

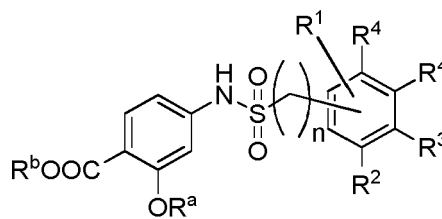
En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (IB) se representa por la fórmula (IBb)



(IBb)

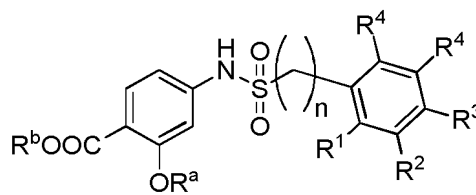
5

En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, A es CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup> y el compuesto de fórmula (I) puede representarse después por la fórmula (IC)



(IC)

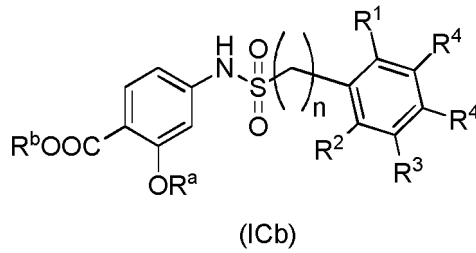
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IC) se representa por la fórmula (ICa)



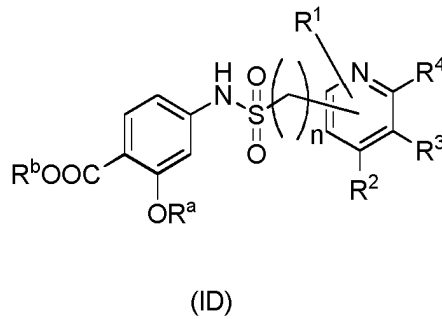
(ICa)

10

En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (IC) se representa por la fórmula (ICb)

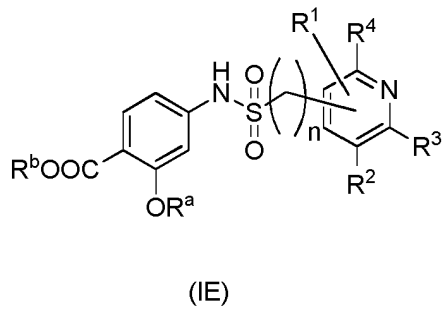


En algunas realizaciones, en un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en el presente documento, A es  $N=CR^4$  y el compuesto de fórmula (I) puede representarse después por la fórmula (ID)

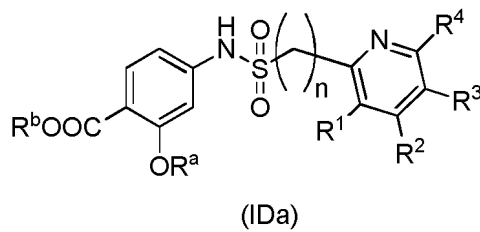


5

o por la fórmula (IE)

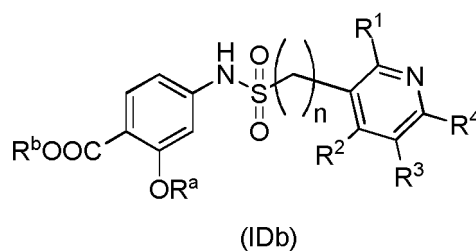


En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (ID) se representa por la fórmula (IDa)

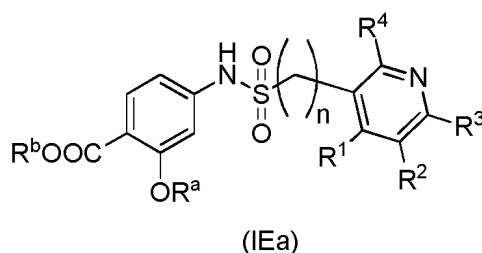


10 En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (ID) se representa por la fórmula (IDb)

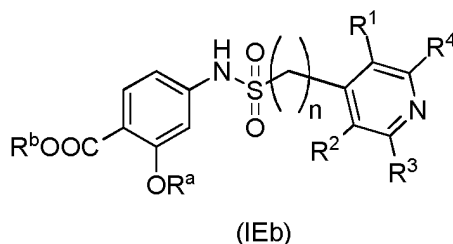




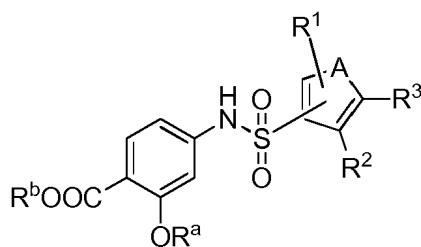
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (IE) se representa por la fórmula (IEa)



En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (IE) se representa por la fórmula (IEb)

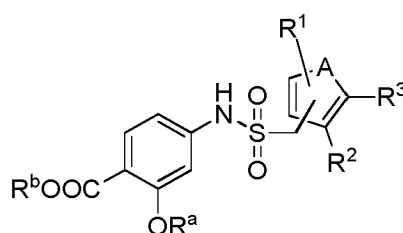


- 5
- Ha de entenderse que, para el propósito de la presente invención, a menos que se indique otra cosa o sea evidente a partir del contexto, cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) pretende incluir un compuesto de cualquiera de las fórmulas anteriores (Ia) o (Ib) o cualquiera de las realizaciones de dichas fórmulas, como se representa por las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) e (IE), o cualquiera de las realizaciones del mismo.
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA), (IB) o (IC). En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA) o (IB), p. ej., un compuesto de fórmula (IA). En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA) o (IC).
- En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IC), (ID) o (IE), p. ej., un compuesto de fórmula (IC) o (IE), o un compuesto de fórmula (IC). En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (ID) o (IE), en particular, un compuesto de fórmula (IE). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IDb) o (IEa), en particular, un compuesto de fórmula (IEa). En algunas otras realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (IDa) o (IEa).
- 15
- En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAa), (IAb), (IBa), (IBb), (ICa), (ICb), (IDa) o (IEa). En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAa), (IAb), (IBa), (IBb), (ICa), (ICb), o (IEa). En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAa), (IBa), (ICa) o (IEa). En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAa), (IAb) o (ICa). En otras realizaciones más, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAa) o (ICa).
- 20
- En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IAb) o (IBb).
- 25 En la fórmula (I), el resto C que se une al anillo que contiene el resto A ("el anillo A") al anillo de fenilo disustituido, puede ser un resto -NHS(O)<sub>2</sub>- (es decir, n es 0) o -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (es decir, n es 1). Preferiblemente, n es 0, en cuyo caso la fórmula (I) se representa como



(I)

En algunas realizaciones, n es 1, en cuyo caso la fórmula (I) se representa como



(I)

- 5 Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (IC), tal como un compuesto de fórmula (ICa), n es 1.
- En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), n puede ser 1 solamente cuando el compuesto es un compuesto de fórmula (IC).
- En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (I), n puede ser 1 solamente cuando el compuesto es un compuesto de fórmula (ICa).
- 10 En un compuesto de fórmula (I), R<sup>1</sup> se selecciona de H; halógeno, alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C3, tal como metilo, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, p. ej., alcoxi C1-C3 opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, p. ej., metoxi o trifluorometoxi.
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de H, halógeno y alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C3, tal como metilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno. Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser H, halógeno, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>; p. ej., H, Cl, Br, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de H y alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C3, tal como, metilo. Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser H o metilo, p. ej., H.
- En algunas realizaciones, p. ej., cuando A es S u O, en particular S, R<sup>1</sup> se selecciona de H y halógeno.
- 20 En algunas realizaciones, p. ej., cuando A es S u O, en particular S, R<sup>1</sup> se selecciona de halógeno y alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; tal como halógeno y alquilo C1-C3, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; p. ej., Cl, Br, CH<sub>3</sub>, y CF<sub>3</sub>; o Cl, Br, y CH<sub>3</sub>.
- En algunas realizaciones, p. ej., cuando A es -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-, R<sup>1</sup> se selecciona de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; p. ej., R<sup>1</sup> es H.
- 25 En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6. Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), p. ej., fórmula (IAa) o fórmula (IBa), R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, p. ej., un anillo de benceno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.
- 30 En un compuesto de fórmula (I), cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi;

alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alqueno C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alqueno C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden seleccionarse cada uno independientemente de H; halógeno, tal como F, Cl, y Br, en particular F y Cl; alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular metilo; alcoxi C1-C6, tal como alcoxi C1-C4, o alcoxi C1-C3, p. ej., metilo; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario, p. ej., alquilamido C1-C4 secundario o terciario, tal como alquilamido C1-C3 secundario o terciario, p. ej., metilamido o dimetilamido; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C2, p. ej., carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C1, o carbocicliilcarbonilamino; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo, p. ej., aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6, p. ej., alquilcarbonilamino C1-C4, o alquilcarbonilamino C1-C3, tal como acetamido; alquilsulfonilo C1-C6, tal como alquilsulfonilo C1-C4, o alquilsulfonilo C1-C3, p. ej., metilsulfonilo; hidroxil-alquilo C0-C6, tal como hidroxil-alquilo C0-C4, o hidroxil-alquilo C0-C3, p. ej., hidroxil-alquilo C0-C1, p. ej., hidroxil; alquilcarbonilo C1-C6, tal como alquilcarbonilo C1-C4, o alquilcarbonilo C1-C3, p. ej., acetilo; carboxi; alcoxicarbonilo C1-C6, tal como alcoxicarbonilo C1-C4, o alcoxicarbonilo C1-C3, p. ej., metoxicarbonilo; ciano; carbociclioxi, tal como feniloxi; heterociclioxi; carbocicliil-alquilo C0-C3, tal como carbocicliil-alquilo C0-C2, o carbocicliil-alquilo C0-C1, p. ej., fenilo o bencilo; carbocicliil-alqueno C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3, tal como heterocicliil-alquilo C0-C2, o heterocicliil-alquilo C0-C1, p. ej., heterocicliilo; y heterocicliil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, p. ej., 1, 2 o 3 halógenos; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros, p. ej., fenilo o heterocicliilo aromático o no aromático de 5 o 6 miembros; o bicicliilo de 9 o 10 miembros, p. ej., naftilo o heterocicliilo aromático o no aromático de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>, p. ej., 1-5 R<sup>5</sup>, o 1-4 R<sup>5</sup>, tal como 1, 2 o 3 R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C1; aminocarbonilo cíclico de 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; carbocicliilo; y heterocicliilo; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C2; alquilcarbonilamino C1-C6; hidroxil-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alquilo C0-C3, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos

de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

5 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C1; alquilcarbonilamino; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; alcóxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociciloxi; heterociciloxi; y carbocicilalquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcóxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociciloxi; heterociciloxi; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

20 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcóxicarbonilo C1-C6; ciano; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

25 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; alcóxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociciloxi; y carbocicilalquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

30 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, carbocicilalquilo C0-C3, heterocicilalquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

35 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

40 En algunas otras realizaciones, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, p. ej., R<sup>2</sup>, se selecciona de carbocicilalquilo C0-C3; carbocicilalqueno C2-C3; heterocicilalquilo C0-C3; y heterocicilalqueno C2-C3; en donde cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

45 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, un compuesto de fórmula (IA), p. ej., un compuesto de fórmula (IAa) y uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, p. ej., R<sup>2</sup>, se selecciona de carbocicilalquilo C0-C3; carbocicilalqueno C2-C3; heterocicilalquilo C0-C3; y heterocicilalqueno C2-C3; en donde cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

50 En algunas otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IC), (ID) o (IE), en particular, un compuesto de fórmula (IC), p. ej., un compuesto de fórmula (IC) y uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, p. ej., R<sup>2</sup>, se selecciona de carbocicilalquilo C0-C3; carbocicilalqueno C2-C3; heterocicilalquilo C0-C3; y heterocicilalqueno C2-C3; en donde cualquier carbocicililo o heterocicililo es monocicililo de 5 o 6 miembros o bicicililo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicililo o heterocicililo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

miembros; y cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

5 En algunas otras realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H, halógeno, y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

10 Aún en algunas otras realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H y halógeno; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

Con respecto a R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, en cualquiera de las realizaciones anteriores, cualquier halógeno puede seleccionarse, p. ej., de F, Cl y Br, o F y Cl; y cualquier alquilo C1-C6, p. ej., puede seleccionarse de alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo; cualquier alquilo C0-C3, p. ej., puede seleccionarse de alquilo C0-C2, o alquilo C0-C1, tal como alquilo C0 (es decir, un enlace directo).

15 Se ha de entender que, para el propósito de la presente invención, y a menos que se indique otra cosa o sea evidente a partir del contexto, cualquier alquilo que está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno puede ser parte opcionalmente de un radical, es decir, un alcoxi o alquilcarbonilo. Por lo tanto, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede ser, p. ej., un alquilo halogenado, un alcoxi halogenado o un alquilcarbonilo halogenado, etc. El número de átomos de halógeno unidos a un alquilo cualquiera puede ser, p. ej., 1, 2 o 3 y puede seleccionarse independientemente de, p. ej., F y Cl.  
20 Por ejemplo, cualquier alquilo puede estar sustituido por 1, 2 o 3 halógenos que son todos flúor, tal como en trifluorometilo, trifluorometoxi o difluorometoxi.

25 Se ha de entender que, para el propósito de la presente invención, y a menos que se indique otra cosa o sea evidente a partir del contexto, la referencia a "cualquier carbociclilo o heterociclilo" como monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros también incluye el carbociclilo y heterociclilo, respectivamente, cuando está presente como un resto de un radical tal como, p. ej., carbociclioxi o carbocicliil-alqueno C2-C3.

30 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>, o un radical que comprende un resto carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>, dicho carbociclilo es aromático y/o cualquier heterociclilo es heteroaromático. Por ejemplo, cualquier carbociclilo puede seleccionarse de fenilo y naftilo, y cualquier heterociclilo puede seleccionarse de heterociclilo de 5-10 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y S 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, tales como dihidrobenzofurilo, piperidinilo, piridinilo, benzofurilo, tiazolilo, quinolinilo, o tienilo. En algunas realizaciones, cualquier carbociclilo es un arilo y cualquier heterociclilo es un heteroarilo.

35 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es carbociclilo o heterociclilo de bicíclico de 9 o 10 miembros, opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>, dicho carbociclilo o heterociclilo bicíclico comprende al menos un anillo aromático, p. ej., al menos un anillo de fenilo, condensado a otro anillo que puede ser aromático o no aromático. Por ejemplo, este otro anillo puede ser fenilo o un anillo heterocíclico, no aromático o aromático de 5 o 6 miembros, p. ej., que comprende 1-3 heteroátomos, p. ej., 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, p. ej., N y O.

40 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con al menos un R<sup>5</sup>, p. ej., de 1 a 4 R<sup>5</sup>; o de 1 a 4 R<sup>5</sup>; p. ej., o 1, 2 o 3 R<sup>5</sup>, en particular, 1 o 2 R<sup>5</sup>.

45 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> se selecciona de fenilo, 2-hidroxifenilo, 2-(hidroximetil)fenilo, 2-nitrofenilo, 2-hidroxí-5-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-aminofenilo, 3-etoxifenilo, 3-(isopropoxicarbonil)fenilo, 3-acetilfenilo, 3-carbamoilfenilo, 3-acetamidofenilo, 3-cianofenilo, 3-(metilsulfonil)fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-(metilsulfonamido)fenilo, 4-carbamoilfenilo, 4-(dimetilamino)fenilo, 4-(metil)fenilo, 4-(dimetilcarbamoil)fenilo, 2-fluoro-3-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-hidroxí-3,5-dimetilfenilo, 4-metoxí-3,5-dimetilfenilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 5-acetiltiofen-2-ilo, piridinilo, p. ej., piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, 1-piperidinilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, benzofuran-2-ilo, y quinolin-6-ilo.

50 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no se selecciona ninguno de un grupo que es cíclico (carbocíclico o heterocíclico) o comprende un resto cíclico. Por lo tanto, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es un radical que es o comprende un resto cíclico, y R<sup>3</sup> no es tal radical, mientras que en algunas otras realizaciones, R<sup>3</sup> es un radical que es o comprende un resto cíclico y R<sup>2</sup> no es tal radical.

55 Por ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (ICa), R<sup>2</sup> es un radical que es o comprende un resto cíclico y R<sup>3</sup> no es tal radical. De forma análoga, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (IAa), R<sup>2</sup> es un radical que es o comprende un resto cíclico y R<sup>3</sup> no es tal radical.

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (ICa), R<sup>3</sup> no es un genilo (opcionalmente sustituido). Por

ejemplo, en algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (ICa), cuando  $R^1$ ,  $R^2$ , y cada  $R^4$  son hidrógeno,  $R^3$  no es un genilo (opcionalmente sustituido). En algunas otras realizaciones de un compuesto de fórmula (ICa), cuando  $R^1$ ,  $R^2$ , y cada  $R^4$  son hidrógeno y n es 0,  $R^3$  no es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando el compuesto es un compuesto de fórmula (IC), el anillo A no está monosustituido en la posición para con respecto al resto sulfonamida. En algunas otras realizaciones, cuando el compuesto es un compuesto de fórmula (IC), y n es 0, el anillo A no está monosustituido en la posición para con respecto al resto sulfonamida.

En algunas realizaciones, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclilo o heterociclilo es monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

En algunas realizaciones, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H, halógeno, alquilo C1-C6, y carbociclic-alquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclilo es monociclilo de 5 o 6 miembros o biciclilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

En algunas realizaciones particulares, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H, halógeno, y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

En algunas realizaciones, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H y halógeno.

En algunas realizaciones, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  es H.

En algunas realizaciones, p. ej., en un compuesto de fórmula (ICa),  $R^3$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^2$  se selecciona de carbociclioxi, heterociclioxi, carbociclic-alquilo C0-C3, carbociclic-alqueno C2-C3, heterociclic-alquilo C0-C3, y heterociclic-alqueno C2-C3; en particular, de carbociclic-alquilo C0-C3 y heterociclic-alquilo C0-C3; p. ej., de carbociclic alquilo y heterociclicilo; en donde cualquier carbociclicilo o heterociclicilo es monociclicilo de 5 o 6 miembros o biciclicilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclicilo o heterociclicilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ . En estas realizaciones,  $R^3$ , p. ej., puede seleccionarse de  $R^3$  se selecciona de H, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, carbamoilo, alquilamido C1-C6 secundario o terciario, alquilcarbonilamino C1-C6, alquilsulfonilo C1-C6, hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6, carboxi, alcocarbonilo C1-C6, y ciano; o de H, halógeno, y alquilo C1-C6; de H y halógeno, o de H y alquilo C1-C6.

En algunas realizaciones de compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, la fórmula (IA),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbociclic-alquilo C0-C3; carbociclic-alqueno C2-C3; heterociclic-alquilo C0-C3; y heterociclic-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclicilo o heterociclicilo es monociclicilo de 5 o 6 miembros o biciclicilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclicilo o heterociclicilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ .

En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, la fórmula (IA),  $R^2$  es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y  $R^3$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclicilo o heterociclicilo es monociclicilo de 5 o 6 miembros o biciclicilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclicilo o heterociclicilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ; o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están

unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

5 En algunas realizaciones de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, la fórmula (IA), R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y R<sup>3</sup> se selecciona de H, halógeno, alquilo C1-C6, carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2, y carbociclicarbonilalquilo C0-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclicarbonilalquilo es monocíclico de 5 o 6 miembros o bicíclico de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclicarbonilalquilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

10 En otras realizaciones más de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, la fórmula (IA), R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y R<sup>3</sup> se selecciona de H, halógeno, y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>.

15 En otras realizaciones más de un compuesto de fórmula (IA) o (IB), en particular, la fórmula (IA), R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, y R<sup>3</sup> se selecciona de H y halógeno. Por ejemplo, tanto R<sup>2</sup> como R<sup>3</sup> puede seleccionarse de H y halógeno.

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> preferiblemente no debe ser ninguno H. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero R<sup>2</sup> no es H.

20 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido anteriormente en el presente documento, pero R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros.

25 En algunas otras realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>. Por ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos pueden formar un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un anillo carbocíclico aromático, p. ej., un anillo de benceno. En algunas otras realizaciones, el anillo formado por R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es un anillo de 5 o 6 miembros heterocíclico, aromático o no aromático que contiene 1-4, p. ej., 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, tal como un anillo de tiadiazol, p. ej., un anillo de 1,2,5-tiadiazol, un anillo de oxadiazol, p. ej., un anillo de 1,2,5-oxadiazol, o un anillo de tetrahidrofurano.

30 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros, dicho anillo no es piridina.

35 En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>, dicho anillo es un anillo de fenilo o un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IA) o (IB).

40 En algunas otras realizaciones, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IC), en particular, un compuesto de fórmula (ICb).

45 Cuando el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (IC), (ID) o (IE), comprende uno o dos grupos R<sup>4</sup>, independientemente seleccionados de H; halógeno, p. ej., F, Cl y Br; carbociclicarbonilalquilo C3-C6 monocíclico, p. ej., fenilo; y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno, p. ej., 1, 2 o 3 halógeno, tal como 1, 2 o 3 F. En algunas realizaciones, cada R<sup>4</sup> se selecciona de H, halógeno, y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno. En algunas realizaciones, cada R<sup>4</sup> se selecciona de H y halógeno. En otras realizaciones más, cada R<sup>4</sup> se selecciona de H y alquilo C1-C6. En algunas realizaciones, cada R<sup>4</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, cada R<sup>4</sup> es H.

50 Cuando R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> es un resto cíclico o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un resto cíclico, dicho resto cíclico puede estar sustituido opcionalmente con al menos un R<sup>5</sup>, p. ej., 1-5 R<sup>5</sup>, o 1-4 R<sup>5</sup>, en particular 1, 2 o 3 R<sup>5</sup>. Cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de halógeno, p. ej., F y Cl; alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C4, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo; alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C4, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario, p. ej., alquilamino C1-C4 secundario o terciario, tal como dimetilamino; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6, tal como alquilcarbonilamino C1-C4, p. ej., acetilamido; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario, tal como

55

- alquilamido C1-C4 secundario o terciario, p. ej., dimetilcarbamoilo y diisopropilcarbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcoxicarbonilamino C1-C6, tal como alcoxicarbonilamino C1-C4; hidroxialquilo C0-C6, p. ej., hidroxialquilo C0-C4, tal como hidroxialquilo y hidroximetilo; alquiltio C1-C6, tal como alquiltio C1-C4, p. ej., metiltio; carboxialquilo C0-C6, p. ej., carboxialquilo C0-C4, tal como carboxialquilo; alcoxicarbonilo C1-C6, tal como alcoxicarbonilo C1-C4, p. ej., metoxycarbonilo e isopropoxycarbonilo; alquilcarbonilo C1-C6, tal como alquilcarbonilo C1-C4, p. ej., acetilo; alquilsulfonilo C1-C6, tal como alquilsulfonilo C1-C4, p. ej., metilsulfonilo; y alquilsulfonilamino C1-C6, tal como alquilsulfonilamino C1-C4, p. ej., metilsulfonamido; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; tal como en trifluorometilo o trifluorometoxi.
- En algunas realizaciones, cuando A es  $CR^4=CR^4$  y n es 0, ni  $R^2$  ni  $R^3$  se seleccionan de 4-hidroxipirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-ilo y 2,4-dihidroxipirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-8-ilo.
- En algunas realizaciones, cada  $R^5$  se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; carbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcoxicarbonilamino C1-C6; hidroxialquilo C0-C6; alquiltio C1-C6; alcoxicarbonilo C1-C6; alquilcarbonilo C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; y alquilsulfonilamino C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.
- En algunas realizaciones, cada  $R^5$  se selecciona independientemente de halógeno, p. ej., F y Cl; alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C4, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo; alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C4, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario, p. ej., alquilamino C1-C4 secundario o terciario, tal como dimetilamino; alquilcarbonilamino C1-C6, tal como alquilcarbonilamino C1-C4, p. ej., acetilamido; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario, tal como alquilamido C1-C4 secundario o terciario, p. ej., dimetilcarbamoilo y diisopropilcarbamoilo; hidroxialquilo C0-C6, p. ej., hidroxialquilo C0-C4, tal como hidroxialquilo y hidroximetilo; alquiltio C1-C6, tal como alquiltio C1-C4, p. ej., metiltio; alcoxicarbonilo C1-C6, tal como alcoxicarbonilo C1-C4, p. ej., metoxycarbonilo e isopropoxycarbonilo; alquilcarbonilo C1-C6, tal como alquilcarbonilo C1-C4, p. ej., acetilo; alquilsulfonilo C1-C6, tal como alquilsulfonilo C1-C4, p. ej., metilsulfonilo; y alquilsulfonilamino C1-C6, tal como alquilsulfonilamino C1-C4, p. ej., metilsulfonamido; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; tal como en trifluorometilo o trifluorometoxi.
- En algunas realizaciones, cada  $R^5$  se selecciona independientemente de halógeno, p. ej., F y Cl; alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C4, tal como metilo e isopropilo; alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C4, tal como metoxi, etoxi, e isopropoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario, p. ej., alquilamino C1-C4 secundario o terciario, tal como dimetilamino; alquilcarbonilamino C1-C6, tal como alquilcarbonilamino C1-C4, p. ej., acetilamido; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario, tal como alquilamido C1-C4 secundario o terciario, p. ej., dimetilcarbamoilo; hidroxialquilo C0-C6, p. ej., hidroxialquilo C0-C4, tal como hidroxialquilo y hidroximetilo; alquiltio C1-C6, tal como alquiltio C1-C4, p. ej., metiltio; alcoxicarbonilo C1-C6, tal como alcoxicarbonilo C1-C4, p. ej., metoxycarbonilo; alquilcarbonilo C1-C6, tal como alquilcarbonilo C1-C4, p. ej., acetilo; alquilsulfonilo C1-C6, tal como alquilsulfonilo C1-C4, p. ej., metilsulfonilo; y alquilsulfonilamino C1-C6, tal como alquilsulfonilamino C1-C4, p. ej., metilsulfonamido; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; tal como en trifluorometilo o trifluorometoxi.
- En algunas realizaciones, cada  $R^5$  se selecciona de hidroxialquilo, alcoxi C1-C6 y halógeno, p. ej., hidroxialquilo, alcoxi C1-C3 y halógeno, tal como hidroxialquilo, metoxi y F, en particular hidroxialquilo y F. Por ejemplo,  $R^2$  o  $R^3$ , en particular,  $R^2$ , es fenilo sustituido por 1 o 2, en particular 2, de dichos restos, p. ej., 2 restos seleccionados de OH y halógeno, en particular OH y F. En algunas realizaciones,  $R^2$  o  $R^3$ , en particular,  $R^2$ , es fenilo sustituido por cualquier dicho  $R^5$  en la posición 2 y 5, p. ej.,  $R^2$  o  $R^3$ , en particular,  $R^2$ , es 5-fluoro-2-hidroxifenilo o 2,5-difluorofenilo, en particular 5-fluoro-2-hidroxifenilo.
- El resto  $R^a$  se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C6. En algunas realizaciones,  $R^a$  se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C4. En algunas otras realizaciones,  $R^a$  se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C3, p. ej., de H y acetilo. En algunas realizaciones,  $R^a$  es H. En estas realizaciones,  $R^b$  no es H.
- En algunas realizaciones,  $R^a$  es alquilcarbonilo C1-C6, p. ej., alquilcarbonilo C1-C4, o alquilcarbonilo C1-C3, p. ej., acetilo. En estas realizaciones,  $R^b$  puede ser H o diferente de H, p. ej.,  $R^b$  es diferente de H.
- $R^b$  se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un  $R^6$ ; carbocicilalquilo C0-C5; y heterocicilalquilo C0-C5; en donde cualquier carbocicilo y heterocicilo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^7$  y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo.
- Cuando  $R^b$  es un alquilo sustituido con al menos un  $R^6$ , dicho alquilo puede estar sustituido, p. ej., por 1, 2 o 3  $R^6$ , p. ej., 1  $R^6$ .
- Cuando  $R^b$  es carbocicilalquilo C0-C5 de 5 o 6 miembros o heterocicilalquilo C0-C5 que comprende al menos un grupo oxo en el anillo, p. ej., puede ser heterocicilalquilo C0-C5 que comprende al menos un grupo oxo en el anillo, p. ej., heterocicilalquilo C0-C5 que comprende un grupo oxo en el anillo. En algunas realizaciones,  $R^b$  puede



comprender 1 o 2 grupos oxo en el anillo, o 1 grupo oxo en el anillo. Por ejemplo, el anillo puede ser 2-oxo-1,3-dioxolilo. En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> no comprende ningún grupo oxo en el anillo.

5 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>; carbocicliil-alquilo C0-C5; y heterocicliil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbocicliilo y heterocicliilo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo.

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H y alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>6</sup>, p. ej., alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>6</sup>.

10 Cuando R<sup>b</sup> es alquilo C1-C6 o alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>, dicho alquilo C1-C6, p. ej., puede ser alquilo C1-C4, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, p. ej., alquilo C1-C3, tal como metilo o etilo, p. ej., metilo.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>b</sup> es alquilo C1-C6, está sin sustituir, p. ej., en algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es alquilo C1-C6, o alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, tal como, metilo.

15 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de carbocicliil-alquilo C0-C5, p. ej., fenil-alquilo C0-C5; heterocicliil-alquilo C0-C5, p. ej., tetrahidrofuril-alquilo C0-C5, pirrolil-alquilo C0-C5 o imidazolil-alquilo C0-C5; alquilo C1-C6; y alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>, p. ej., 1 o 2 R<sup>6</sup>, p. ej., un R<sup>6</sup>, donde cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C3; y amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos uno, p. ej., 1 o 2, p. ej., 1, sustituyente seleccionado de alquilo C1-C6, p. ej., al menos un alquilo C1-C3.

20 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de carbocicliil-alquilo C0-C5, p. ej., fenil-alquilo C0-C5; heterocicliil-alquilo C0-C5, p. ej., tetrahidrofuril-alquilo C0-C5, pirrolil-alquilo C0-C5, imidazolil-alquilo C0-C5, pirrolidinil-alquilo C0-C5, piperidinil-alquilo C0-C5; alquilo C1-C6; y alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>, p. ej., 1 o 2 R<sup>6</sup>, p. ej., un R<sup>6</sup>, donde cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C3; y amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos uno, p. ej., 1 o 2, p. ej., 1, sustituyente seleccionado de alquilo C1-C6, p. ej., al menos un alquilo C1-C3.

25 Cuando R<sup>b</sup> es carbocicliil-alquilo C0-C5, opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y que comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo, p. ej., puede ser carbocicliil-alquilo C0-C4, carbocicliil-alquilo C0-C3, carbocicliil-alquilo C0-C2, o carbocicliil-alquilo C0-C1 sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y que comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo, en donde el carbocicliilo, p. ej., puede ser fenilo.

30 En algunas realizaciones, cuando R<sup>b</sup> es carbocicliil-alquilo C0-C5, opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>7</sup>, R<sup>b</sup> es fenil-alquilo C0-C5, fenil-alquilo C0-C4, fenil-alquilo C0-C3, o fenil-alquilo C0-C2, p. ej., bencilo o fenilo, en donde el anillo de fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup>.

35 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es fenilo, opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup>. En algunas otras realizaciones, R<sup>b</sup> es bencilo, opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup>.

40 Cuando R<sup>b</sup> es heterocicliil-alquilo C0-C5, opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y que comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo, p. ej., puede ser heterocicliil-alquilo C0-C4, heterocicliil-alquilo C0-C3, heterocicliil-alquilo C0-C2, o heterocicliil-alquilo C0-C1 opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y que comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo. En este caso, el heterocicliilo, p. ej., puede contener 1-4 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, p. ej., N y O. Por ejemplo, el heterocicliilo puede ser tetrahidrofurilo, pirrolilo, imidazolilo, o dioxolilo, que comprende opcionalmente un grupo oxo en el anillo, tal como en 2-oxo-1,3-dioxolilo. En otras realizaciones, el heterocicliilo se selecciona de tetrahidrofurilo, pirrolilo e imidazolilo. En otras realizaciones, el heterocicliilo se selecciona de tetrahidrofurilo, pirrolilo, imidazolilo, p. ej., imidazol-1-ilo, pirrolidinilo y piperidinilo. en una realización particular, el heterocicliilo se selecciona de pirrolilo e imidazolilo. En otra realización particular, el heterocicliilo es tetrahidrofurilo.

45 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es 2-nitro-1H-imidazol-5-il-alquilo C0-C3 o 2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-5-il-alquilo C0-C3, p. ej., (2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo o 2-(metilsulfinil)-1H-imidazol-5-il)metilo. En algunas realizaciones, el 1H-imidazol-5-ilo está sustituido con un grupo R<sup>7</sup> en la posición 1, p. ej., un grupo R<sup>7</sup> seleccionado de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C3, p. ej., metilo. Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede ser 1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il-alquilo C0-C3, p. ej., 1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo.

50 En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es 1H-imidazolilo. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es 1H-imidazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, cuando R<sup>b</sup> es carbocicliil-alquilo C0-C5 o heterocicliil-alquilo C0-C5, opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>7</sup>, dicho cicliilo no contiene ningún grupo oxo en el anillo.

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H, carbocicliil-alquilo C0-C5; y heterocicliil-alquilo C0-C5; en donde

cualquier carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo.

En algunas otras realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H, y carbocicilil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo.

5 En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es carbocicilil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H y heterocicilil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo, p. ej., R<sup>b</sup> es heterocicilil-alquilo C0-C5. En otras realizaciones, R<sup>b</sup> es heterocicilil-alquilo C0-C5, p. ej., R<sup>b</sup> es heterocicilil-alquilo C0-C5.

10

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H; alquilo C1-C6; alquilo C1-C6 sustituido con al menos un resto R<sup>6</sup> seleccionado de alcoxi C1-C6, hidroxil, hidroxil-alcoxi C1-C6, alquilamino C1-C6 secundario o terciario, hidroxil-alquilamino C1-C6 secundario o terciario, amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6, y carbamoilo; fenil-alquilo C0-C5, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup>, y heterocicilil-alquilo C0-C5 de 5 o 6 miembros, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y opcionalmente contiene un grupo oxo en el anillo.

15

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H; alquilo C1-C6; alquilo C1-C6 sustituido con al menos un resto R<sup>6</sup> seleccionado de alcoxi C1-C6, hidroxil, hidroxil-alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilamino C1-C6, alquilamino C1-C6 secundario o terciario, hidroxil-alquilamino C1-C6 secundario o terciario, amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6, y carbamoilo; fenil-alquilo C0-C5, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup>; heterocicilil-alquilo C0-C5 de 5 o 6 miembros; carbocicililamino de 5 o 6 miembros; heterocicililamino de 5 o 6 miembros; carbocicililoxi de 5 o 6 miembros; y heterocicililoxi de 5 o 6 miembros; en donde cualquier carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y opcionalmente contiene un grupo oxo en el anillo.

20

25

Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, tetrahydrofurano-3-ilo, (tetrahydrofurano-3-il)metilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-amino-2-oxoetilo, 3-morfolinopropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, 2-[bis(2-hidroxietil)amino]etilo, 3-(1H-pirrol-1-il)propilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, fenilo, y bencilo.

30

Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo, tetrahydrofurano-3-ilo, (tetrahydrofurano-3-il)metilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-amino-2-oxoetilo, 3-(terc-butoxicarbonil)amino)propilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 1-metil-3-morfolinopropilo, 3-(2,6-dimetilmorfolino)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-(metoximetil)propilo, 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo, 2-metoxibutilo, 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, 2-[bis(2-hidroxietil)amino]etilo, 3-(1H-pirrol-1-il)propilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo, 1-bencilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, 2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etilo, 2-[3-(metoximetil)fenoxi]etilo, 2-(3-carbamoilfenoxi)etilo, 3-(piridin-3-ilamino)propilo, 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]propilo, 3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]propilo, 2-fenoxietilo, fenilo, y bencilo.

40

Más particularmente, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, tetrahydrofurano-3-ilo, (tetrahydrofurano-3-il)metilo, 3-morfolinopropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-(1H-pirrol-1-il)propilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, fenilo, y bencilo.

45

Más particularmente, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 3-hidroxipropilo, tetrahydrofurano-3-ilo, (tetrahydrofurano-3-il)metilo, 3-(terc-butoxicarbonil)amino)propilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, 1-metil-3-morfolinopropilo, 3-(2,6-dimetilmorfolino)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-(metoximetil)propilo, 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo, 2-metoxibutilo, 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo, 3-(1H-pirrol-1-il)propilo, 3-(1H-imidazol-1-il)propilo, 2-(1H-pirrol-1-il)etilo, (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo, 1-bencilpirrolidin-3-ilo, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, 2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etilo, 2-[3-(metoximetil)fenoxi]etilo, 2-(3-carbamoilfenoxi)etilo, 3-(piridin-3-ilamino)propilo, 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]propilo, 3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]propilo, 2-fenoxietilo, fenilo, y bencilo.

50

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., H, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, tal como metoxi o etoxi. Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H, alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular metilo; y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular, etilo, sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi o etoxi.

55

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., H, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, tal como metoxi o etoxi. Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H, alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular metilo; y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular, etilo, sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi o etoxi.

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6; p. ej., H y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4 o con alcoxi C1-C3, tal como metoxi o etoxi. Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., etilo, sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi o etoxi. En estas realizaciones, el resto alquilo puede estar sustituido por uno o por varios restos alcoxi, p. ej., 1 o 2 restos alcoxi. Por lo tanto, R<sup>b</sup> p. ej., puede seleccionarse de alquilo C2-C5, p. ej., alquilo C2-C4, sustituido por 1 o 2 grupos metoxi o etoxi, tal como en 2-metoxietilo, 1-metoxipropan-2-ilo, 1-metoxibutan-2-ilo, 2-metoxibutilo, 1,3-dimetoxipropan-2-ilo, 1,3-dietoxipropan-2-ilo, etc.

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> se selecciona de H y alquilo C1-C6 sustituido con hidroxilo. Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de H y alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C2-C6, tal como alquilo C2-C5, o alquilo C2-C4, p. ej., etilo o propilo, sustituido con uno o varios grupos hidroxilo, p. ej., 1 o 2 grupos hidroxilo, en particular, 1 grupo hidroxilo. En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es hidroxilo-alquilo C1-C6, tal como hidroxilo-alquilo C2-C6, o hidroxilo-alquilo C2-C5, p. ej., hidroxilo-alquilo C2-C4, tal como hidroxietilo o hidroxipropilo.

En algunas realizaciones, R<sup>b</sup> es como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero no es H.

Por ejemplo, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de, alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., alquilo C1-C6 y alquilo C1-C6 sustituido con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, tal como metoxi o etoxi. En particular, R<sup>b</sup> puede seleccionarse de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular metilo; y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, en particular, etilo, sustituido con alcoxi C1-C6, p. ej., con alcoxi C1-C4, o con alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi o etoxi.

En un compuesto de fórmula (I), cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo; alcoxi C1-C6; hidroxilo-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocarboniloxi C1-C6; carbociclicarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxilo-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocarbonilamino C1-C6; (alcocarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocarbonil C1-C6)(carbociclico o heterociclico de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclico de 5 o 6 miembros o heterociclicarbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; carbociclicilamino o heterociclicilamino de 5 o 6 miembros; y carbocicliciloxi o heterocicliciloxi 5 o 6 miembros; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclico o heterociclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>.

En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo; alcoxi C1-C6; hidroxilo-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocarboniloxi C1-C6; carbociclicarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxilo-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocarbonilamino C1-C6; (alcocarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocarbonil C1-C6)(carbociclico o heterociclico de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclico de 5 o 6 miembros o heterociclicarbamoilo; y aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclico o heterociclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>.

En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxilo; alcoxi C1-C6; hidroxilo-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocarboniloxi C1-C6; benzoilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxilo-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocarbonilamino C1-C6; (alcocarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocarbonil C1-C6)(fenil)amino en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; fenilcarbamoilo en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>; y aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.

- 5 En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de carbamoilo, amino, alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxi-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; hidroxi; alcoxi C1-C6; hidroxi-alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilamino C1-C6, (alcoxycarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino, y alcoxycarboniloxi C1-C6.
- 10 En algunas otras realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxi; alcoxi C1-C6; hidroxi-alcoxi C1-C6; carbamoilo, alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxi-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; y amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6.
- 15 En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> es hidroxi.
- En algunas otras realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C3; y amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos uno, p. ej., 1 o 2, p. ej., 1, sustituyente seleccionado de alquilo C1-C6, p. ej., al menos un alquilo C1-C3. Los ejemplos de dichos grupos amino cíclicos son morfolinilo y piperazinilo.
- 20 En algunas otras realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona de alquilcarboniloxi C1-C6, carbociclicarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros; alquilcarbonilamino C1-C6; alcoxi C1-C6; alcoxycarbonilamino C1-C6; (alcoxycarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; alcoxycarboniloxi C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6.
- 25 En una realización, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxi; alcoxi C1-C6; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6.
- En otra realización, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxi; alcoxi C1-C6; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alcoxycarbonilamino C1-C6; carbocicliclamino o heterocicliclamino de 5 o 6 miembros; y carbociclicloxi o heterociclicloxi de 5 o 6 miembros.
- 30 En algunas realizaciones, el amino cíclico de 5 o 6 miembros es morfolinilo, preferiblemente unido a R<sup>b</sup> por un enlace al átomo de nitrógeno del anillo de morfolinilo. Por ejemplo, R<sup>6</sup> es morfolinilo, preferiblemente unido por el átomo de nitrógeno del anillo de morfolinilo, a un alquilo C1-C5, p. ej., un alquilo C2-C5, o un alquilo C3-C5, en particular un alquilo C3-C4; p. ej., R<sup>b</sup> es morfolino-3-propilo o morfolino-4-butilo.
- 35 En algunas otras realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de alquilcarbonilamino C1-C6; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclico de 5 o 6 miembros o heterocicliccarbamoilo; y aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros.
- En algunas realizaciones, cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de alcoxi C1-C6, p. ej., alcoxi C1-C4, o alcoxi C1-C3, tal como metoxi o etoxi.
- 40 Cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C3; alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3; alcoxycarbonilo C1-C6; carbociclic-alquilo C0-C4; heterociclic-alquilo C0-C4; alquilsulfínilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; en donde cualquier carbociclico y heterociclico tiene 5 o 6 miembros.
- 45 En algunas realizaciones, cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo; hidroxi-alquilo C0-C3, tal como hidroxi alquilo C0-C2, p. ej., hidroxi o hidroximetilo; alcoxi C1-C6, tal como alcoxi C1-C4, o alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi; alquilsulfínilo C1-C6, p. ej., alquilsulfínilo C1-C4, tal como metilsulfínilo; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario, tal como amino C1-C4 secundario o terciario, o amino C1-C3 secundario o terciario, p. ej., metilamino o dimetilamino; halógeno, tal como F o Cl, p. ej., F; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario, tal como alquilamido C1-C4-alquilo C0-C3 secundario o terciario, o alquilamido C1-C3-alquilo C0-C3, en donde el resto alquilo C0-C3, p. ej., puede ser un resto C0-C1, o C0 (es decir un enlace directo); alquilcarbonilamino C1-C6; tal como alquilcarbonilamino C1-C4, o alquilcarbonilamino C1-C3; p. ej., acetamido; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6, tal como piperidinilo o morfolinilo opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno.
- 55

Cuando R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> es un amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo, p. ej., puede contener un heteroátomo adicional en el anillo. Cuando el amino cíclico está sustituido con al menos un alquilo C1-C6, p. ej., puede estar sustituido con 1, 2 o 3 alquilo C1-C6, p. ej., un alquilo C1-C6, por lo que cualquier alquilo C1-C6 puede ser, p. ej., un alquilo C1-C3, tal como, metilo.

5 En algunas realizaciones, cualquier R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo; hidroxialquilo C0-C3, tal como hidroxialquilo C0-C2, p. ej., hidroximetilo; alcoxi C1-C6, tal como alcoxi C1-C4, o alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi; halógeno, tal como F o Cl, p. ej., F; amino, y amino C1-C6 secundario o terciario, tal como amino C1-C4 secundario o terciario, o amino C1-C3 secundario o terciario, p. ej., metilamino o dimetilamino.

10 En algunas realizaciones, cualquier R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo; hidroxialquilo C0-C3, tal como hidroxialquilo C0-C2, p. ej., hidroximetilo; alcoxi C1-C6, tal como alcoxi C1-C4, o alcoxi C1-C3, p. ej., metoxi; y halógeno, tal como F o Cl, p. ej., F.

15 En algunas realizaciones, cualquier R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de halógeno y alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo.

En algunas realizaciones, cualquier R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6, tal como alquilo C1-C4, o alquilo C1-C3, p. ej., metilo.

En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> está ausente. En algunas otras realizaciones, R<sup>8</sup> está ausente. En otras realizaciones más, tanto R<sup>7</sup> como R<sup>8</sup> están presentes.

20 En una realización, se proporciona un compuesto, seleccionado de los compuestos de acuerdo con Ejemplos 1-4, 7-21, 24-26, 28-29, 31-35, 37-137, 140-144, 146-232, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, se proporciona un compuesto, seleccionado de los compuestos de acuerdo con Ejemplos 1-4, 7-21, 24-26, 28-29, 31-35, 38-49, 52-92, 94-111, 113-134, 136-137, 140, 142-143, 149-150, 152-232, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 En una realización, se proporciona un compuesto para su uso en terapia, seleccionado de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, así como de los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 5, 6, 22, 23, 27, 30, 36, 138, 139 y 145, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En una realización, se proporciona un compuesto para su uso en terapia, seleccionado de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente, así como de los compuestos de acuerdo con los Ejemplos 5, 6, 22, 23, 27, 30 y 36, o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Dependiendo de las condiciones de proceso, los productos finales de fórmula (I) se obtienen de forma neutra o de sal. Tanto la base libre como el ácido libre, así como las sales de estos productos finales, están dentro del alcance de la invención. Las sales de adición de ácidos de los compuestos de la invención se pueden transformar de una manera conocida per se en la base libre usando agentes básicos tales como álcali o mediante intercambio iónico. La base libre obtenida también puede formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales de adición de álcali de los compuestos de la invención se pueden transformar de una manera conocida per se en el ácido libre usando agentes ácidos tales como ácido o mediante intercambio iónico. El ácido libre obtenido también puede formar sales con bases orgánicas o inorgánicas.

40 En la preparación de sales de adición de ácidos o bases, se usan preferiblemente dichos ácidos o bases que forman sales terapéuticamente aceptables adecuadas. Los ejemplos de dichos ácidos son ácidos de hidrohálgeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos o sulfónicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido benzoico, ácido glucónico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halogenbencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico. Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o metales alcalinos o alcalinotérreos, y similares, y bases orgánicas tales como alcóxidos, alquil amidas, alquil y aril aminas, y similares. Los ejemplos de bases útiles en la preparación de sales de la presente invención incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, y similares.

55 A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado también incluirá todas las sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y formas de profármacos de los mismos. Además, una fórmula o nombre químico dado incluirá todas las formas estereoisoméricas de los mismos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas racémicas (iguales) o desiguales de dos enantiómeros. Los diastereómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas de diastereómeros. Los diastereómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden

estar presentes en sus formas cis o trans puras o como mezclas de estas.

La expresión "formas de profármaco" se refiere a un derivado farmacológicamente aceptable, tal como un éster o una amida, cuyo derivado se biotransforma en el cuerpo para formar el fármaco activo.

5 Se hace referencia a Goodman y Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", pág. 13-15.

10 Las formulaciones farmacéuticas se preparan usualmente mezclando la sustancia activa, es decir, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con excipientes farmacéuticos convencionales. Las formulaciones pueden prepararse adicionalmente mediante métodos conocidos tales como granulación, compresión, microencapsulación, recubrimiento por pulverización, etc. Las formulaciones se pueden preparar por métodos convencionales en la forma de dosificación de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas se pueden preparar disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en agua u otros vehículos adecuados. Los comprimidos y gránulos se pueden recubrir de una manera convencional.

15 Para su uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para el modo de administración oral, rectal, parenteral, intravenoso u otro. Estas preparaciones farmacéuticas son un objeto adicional de la invención.

Normalmente, la cantidad de compuestos activos está entre el 0,1-95 % en peso de la preparación, preferiblemente entre el 0,2-20 % en peso en preparaciones para su uso parenteral y preferiblemente entre el 1 y el 50 % en peso en preparaciones para la administración oral.

20 El nivel de dosis y la frecuencia de dosificación del compuesto específico variarán dependiendo de una variedad de factores que incluyen la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad del paciente, el peso corporal, estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección a tratar, y el paciente que recibe la terapia. La dosificación diaria puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilo de peso corporal, administrada individualmente o en dosis múltiples, p. ej., de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 25 mg cada vez. Normalmente, dicha dosificación se administra por vía oral, pero también se puede elegir la administración parenteral, intravenosa, nasal o pulmonar.

30 En la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto seleccionado se puede mezclar con ingredientes sólidos, en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado, así como con agentes disgregantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se procesa entonces en gránulos o se prensa en comprimidos.

35 Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar con cápsulas que contienen una mezcla del compuesto o compuestos activos de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos del compuesto activo. Las cápsulas de gelatina duras también pueden contener el compuesto activo junto con ingredientes en polvo sólidos tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

40 Las unidades de dosificación para administración rectal se pueden preparar (i) en forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base de grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un micro enema preparado; o (iv) en forma de una formulación de micro enema seco a reconstituir en un disolvente adecuado justo antes de la administración.

45 Las preparaciones líquidas para administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, p. ej., soluciones o suspensiones que contienen del 0,2 % al 20 % en peso del principio activo y el resto que consiste en azúcar o alcoholes de azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saporíferos, sacarina y carboximetilcelulosa u otro agente espesante. Las preparaciones líquidas para administración oral también se pueden preparar en forma de un polvo seco para reconstituir con un disolvente adecuado antes de su uso.

50 Las soluciones para administración parenteral, p. ej., administración intravenosa, se pueden preparar como una solución de un compuesto de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en una concentración del 0,1 % al 10 % en peso. Estas soluciones también pueden contener ingredientes estabilizadores y/o ingredientes tamponantes y se dispensan en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. Las soluciones para administración parenteral también se pueden preparar como una preparación seca a reconstituir con un disolvente adecuado extemporáneamente antes de su uso.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse o administrarse junto con uno o más agentes

terapéuticamente activos adicionales, p. ej., fármacos útiles en un método de diagnóstico, profilaxis o tratamiento de la inflamación y enfermedades inflamatorias o cáncer. Los componentes pueden estar en la misma formulación o en formulaciones separadas para administración simultánea o secuencial. Los ejemplos de terapias combinadas son, pero no se limitan a; terapia contra el cáncer (tal como gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, epirubicina, metotrexato, 5-FU, capecitabina, docetaxel, vincristina, irinotecán, doxorubicina, velcade) o terapia antiinflamatoria, p. ej., con esteroides (tal como metotrexato, corticosteroides) o fármacos antiinflamatorios no esteroideos/AINE (tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno).

Por consiguiente, en un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un producto de combinación que comprende:

10 (A) un compuesto de la invención, como se define en el presente documento; y

(B) otro agente terapéutico, p. ej., uno que sea útil en el tratamiento de, inflamación, enfermedades inflamatorias o cáncer; por lo que (A) y (B) se formulan en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos productos de combinación proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con el otro agente terapéutico y, por lo tanto, se pueden presentar como formulaciones separadas, en donde al menos una de esas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentada como una única formulación que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

Por lo tanto, se proporciona además:

20 (1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se define anteriormente en el presente documento, otro agente terapéutico, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, p. ej., un adyuvante, diluyente o vehículo; y

(2) un kit de partes que comprende, como componentes:

25 (a) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, como se define en el presente documento, en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, p. ej., un adyuvante, diluyente o vehículo; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye otro agente terapéutico en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable, p. ej., un adyuvante, diluyente o vehículo, cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para su administración junto con la otra.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse o administrarse junto con otro tratamiento tal como irradiación, para el tratamiento del cáncer.

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto de la presente divulgación se refiere a la modulación de los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub> con los compuestos de fórmula (I).

35 Por lo tanto, en un aspecto, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento para su uso en un método de diagnóstico para el tratamiento o profilaxis de un trastorno relacionado con o mediado por los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub>.

En un aspecto, se proporciona un compuesto como se define en el presente documento, para su uso en un método de diagnóstico, tratamiento o profilaxis de cáncer, inflamación o un trastorno inflamatorio.

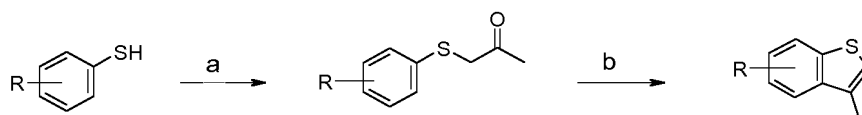
40 También se proporciona el uso de un compuesto como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para un método de diagnóstico, tratamiento o profilaxis de cáncer, inflamación o un trastorno inflamatorio.

45 Finalmente, un objeto de la descripción es proporcionar un método para la profilaxis o el tratamiento de cáncer, inflamación o un trastorno inflamatorio en un mamífero que necesita dicho tratamiento administrando a dicho mamífero un compuesto como se define en el presente documento.

La invención se ilustrará adicionalmente ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos específicos a continuación se deben interpretar como meramente ilustrativos, y no limitativos del resto de la descripción de ninguna manera. Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción en el presente documento, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de fórmula I se conocen o pueden prepararse, por un experto en la técnica, en analogía con la preparación de compuestos conocidos.

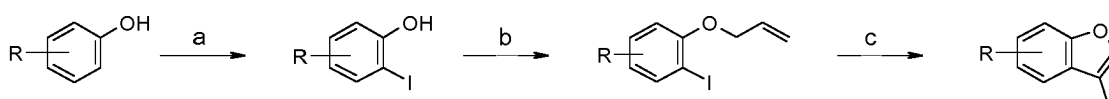
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica. Otros esquemas de reacción, así como una diversidad de diferentes disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción, podrían idenarse fácilmente por los expertos en la técnica. Los benzotiofenos sustituidos se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 1 como se describe por Plé *et al.* (Plé *et al.*, (1988) J. Heterocyclic Chem. 25, 1271-1272). La alquilación de tiofenos sustituidos con cloroacetona seguida de ciclación mediada por PPA de las cetonas dio 3-metilbenzotiofenos 5-sustituidos.

5

**Esquema 1**

a) cloroacetona,  $K_2CO_3$ , acetona, reflujo b) ácido polifosfórico, clorobenceno

10 Los benzofuranos sustituidos se sintetizaron a partir de los fenoles correspondientes en tres etapas de acuerdo con el Esquema 2 (Xie *et al.*, (2004) Tetrahedron Lett. 45, 6235-6237). La yodación de los fenoles con N-yodosuccinimida seguido de la alilación con bromuro de alilo dio 1-aliloxi-2-yodo-bencenos como intermedios, que se transformaron en los benzofuranos sustituidos por acoplamiento de Heck mediados por paladio.

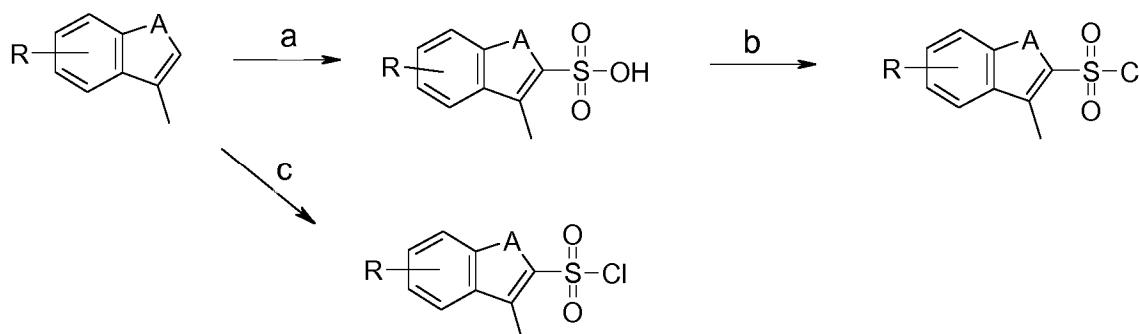
**Esquema 2**

15

a) N-yodosuccinimida, p-TsOH,  $CH_2Cl_2$ , temperatura ambiente durante una noche b) bromuro de alilo,  $K_2CO_3$ , THF, reflujo, 24 h. c)  $NBu_3$ , formiato amónico,  $PdCl_2$ , tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio, 60 °C, durante una noche.

20

La preparación de algunos cloruros de sulfonilo se realizó mediante un procedimiento de dos etapas en donde la sulfonilación usando complejo de  $SO_3$ /dioxano o  $H_2SO_4/Ac_2O$  (Graham *et al.*, (1990) J. Med. Chem. 33, 749-754) fue seguida de cloración con  $POCl_3$  o  $POCl_3/PCl_5$ . Como alternativa, la sulfonilación se hizo usando ácido clorosulfónico (Esquema 3). Con respecto a la manipulación y el uso de complejo de  $SO_3$ /dioxano, véase Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* y referencias en el mismo.

**Esquema 3**

25

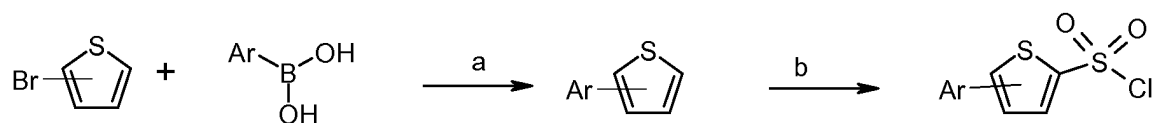
a) Complejo de  $SO_3$ /dioxano, 1,2-dicloroetano, temperatura ambiente o  $H_2SO_4/Ac_2O$ , EtOAc, temperatura ambiente b)  $POCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , 60 °C o  $POCl_3/PCl_5/CH_2Cl_2$ , temperatura ambiente c) ácido clorosulfónico,  $CH_2Cl_2$  o  $CHCl_3$ , -20 °C a temperatura ambiente, seguido de 35-50 °C. A=O o S.

30

Se prepararon cloruros de sulfonilo de tiofenos sustituidos con arilo se prepararon a través de acoplamiento de Suzuki mediados por paladio seguido de sulfonilaciones usando ácido clorosulfónico (Esquema 4).



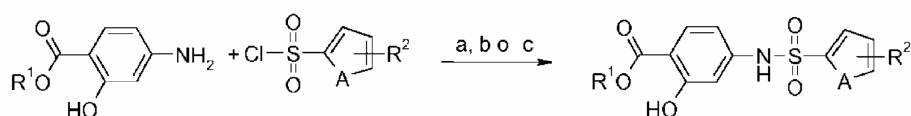
## Esquema 4



a) DIPEA, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dioxano acuoso, 80 °C durante una noche b) ácido clorosulfónico, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C.

- 5 Las sulfonamidas, por ejemplo, se sintetizaron a partir de cloruros de sulfonilo y 4-aminosalicilato de metilo de acuerdo con cualquiera de los métodos ilustrados en el Esquema 5, en donde A corresponde a S, O, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N- de acuerdo con la Fórmula (I).

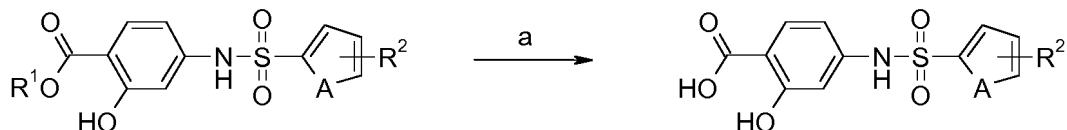
## Esquema 5



- 10 a) piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60 °C b) dioxano acuoso, temperatura ambiente c) piridina, MeCN, temperatura que varía de temperatura ambiente a 80 °C.

Para algunos de los ejemplos descritos a continuación, los ácidos intermedios se obtuvieron por hidrólisis alcalina de los ésteres metílicos (Esquema 6).

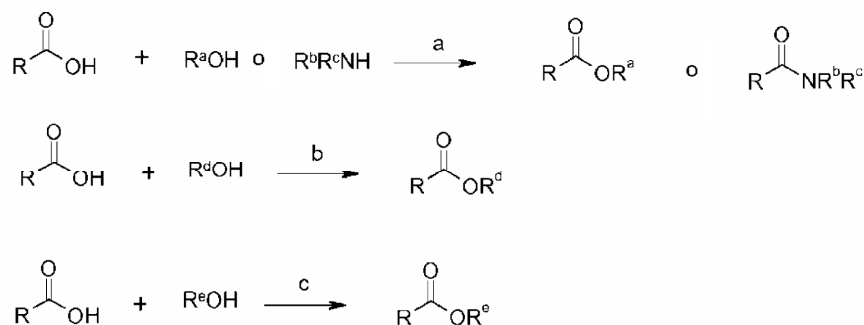
## Esquema 6



- 15 a) NaOH acuoso, temperatura ambiente o 50 °C.

- 20 Para algunos de los ejemplos descritos a continuación, las funcionalidades éster o amida deseadas se introdujeron haciendo reaccionar los ácidos correspondientes con un reactivo de acoplamiento (1,1'-carbonildiimidazol) seguido de la adición del alcohol o amina apropiado. Como alternativa, el éster deseado se obtuvo por esterificación usando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. y exceso del alcohol, o a través de la formación del cloruro de ácido intermedio que se hizo reaccionar con el alcohol apropiado (Esquema 7).

## Esquema 7

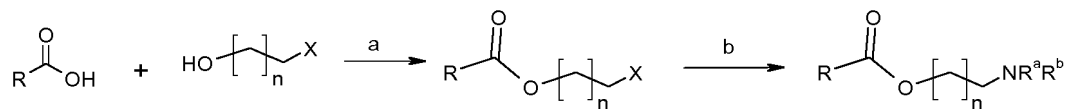


a) 1,1'-carbonildiimidazol, piridina, MeCN, temperatura ambiente o 55-65 °C b) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, exceso de alcohol, 60-80 °C c) SOCl<sub>2</sub>, MeCN, temperatura ambiente.

- 25 Para algunos ésteres que contiene un resto básico dentro del grupo éster, se preparó un haluro de alquilo intermedio, que se hizo reaccionar posteriormente con una amina apropiada (Esquema 8). Para aminas con baja

nucleofiliidad, la última reacción se realizó en presencia de yoduro potásico.

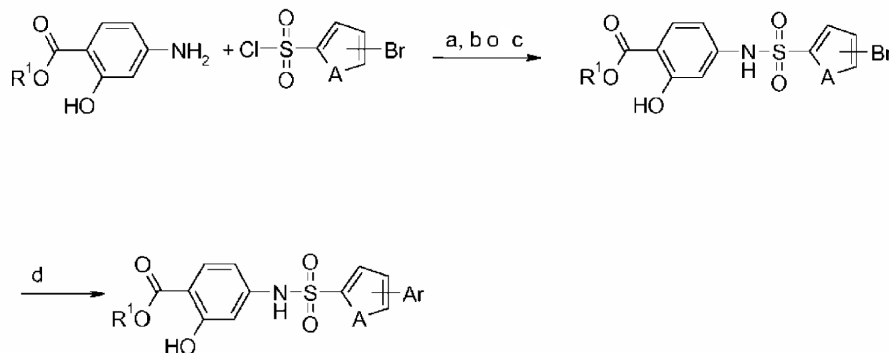
**Esquema 8**



a) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, exceso de alcohol, 85 °C b) amina, (KI), MeCN a 60-80 °C.

- 5 Los compuestos biarilo (en donde A=S, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-) se prepararon por acoplamientos de Suzuki a 80 °C de acuerdo con un procedimiento modificado en base al método descrito por Jiang *et al.* (Jiang *et al.*, (2006) Tetrahedron Lett. 47, 197-200) (Esquema 9, etapa d). Los mismos procedimientos sintéticos deben ser aplicables para los compuestos biarilo con A=O.

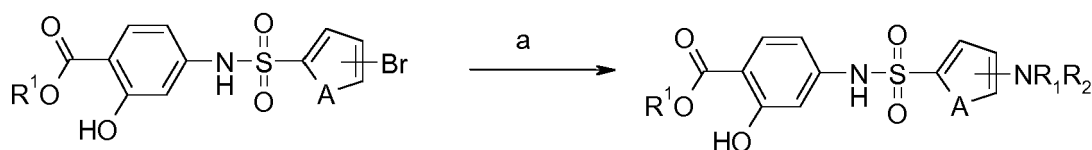
**Esquema 9**



- 10 a) piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60 °C b) dioxano acuoso, temperatura ambiente c) piridina, MeCN, temperatura que varía de temperatura ambiente a 80 °C d) ácido aril borónico, DIPEA o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dioxano acuoso, 80 °C durante una noche o 145 °C, 900 s usando reactor para microondas. A=S, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-.

- 15 Los análogos de benzotiofeno sustituidos con amina se sintetizaron a partir de los bromuros correspondientes siguiendo los procedimientos descritos por Harris *et al.* (Harris *et al.*, (2001) Org. Lett 3, 21, 3417-3419) (Esquema 10).

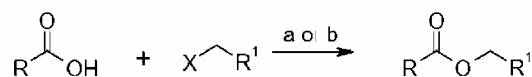
**Esquema 10**



- 20 a) amina, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 2'-(diclohexilfosfino)-N,N-dimetil[1,1'-bifenil]-2-amina, LiHMDS, THF, 100 °C en un reactor de microondas.

Los diferentes ésteres se prepararon por sustitución nucleófila de los ácidos carboxílicos usando haluros de alquilo como los electrófilos (Esquema 11).

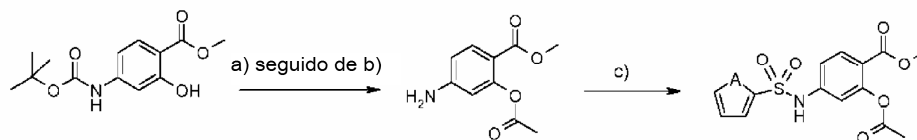
**Esquema 11**



- 25 a) NaHCO<sub>3</sub>, DMF, NaI, 50 °C, durante una noche b) NaHCO<sub>3</sub>, DMF, temperatura ambiente, durante una noche.

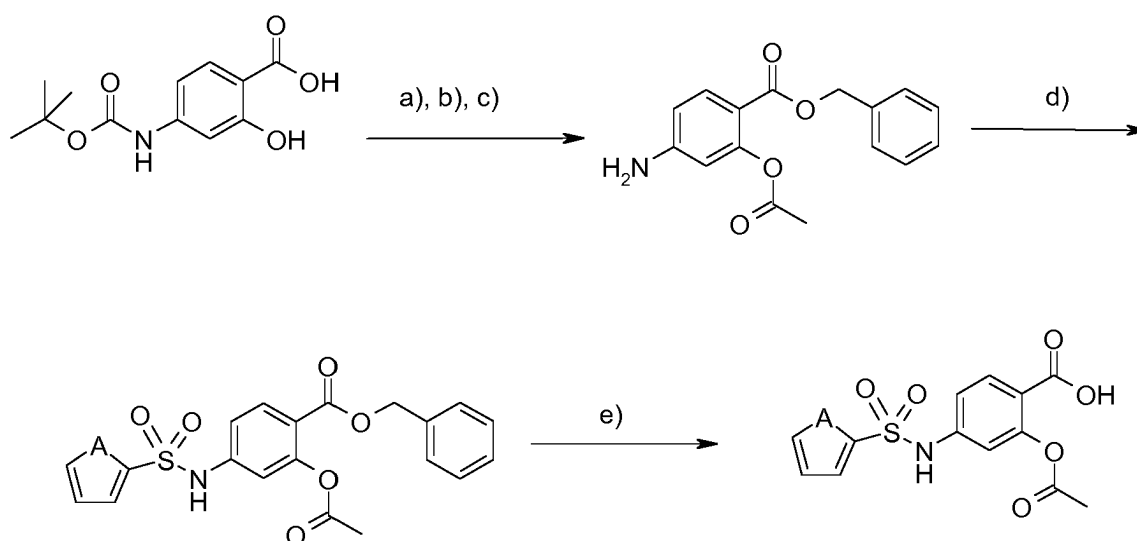
Los ejemplos descritos en el presente documento, que contienen fenoles acetilados, se sintetizaron en 3-5 etapas de acuerdo con los Esquemas 12 y 13.

### Esquema 12



- 5 a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, MeCN, 70 °C, 2 semanas b) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, durante una noche c)  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ , piridina, MeCN, temperatura ambiente.

### Esquema 13



- 10 a) 1,1'-carbonildiimidazol, alcohol bencílico, piridina, MeCN, 50 °C, durante una noche b) cloruro de acetilo, DIPEA, MeCN, durante una noche c) TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente, durante una noche d)  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$ , piridina, MeCN, 50 °C, 2 h e) Pd/C,  $\text{H}_2$ , 2 h.

Algunos de los materiales de partida usados para la síntesis de ésteres sustituidos por ariloxi y heteroariloxi se prepararon de acuerdo con los métodos descritos por Nilsson *et. al* (2002) documento US6465467 y Nilsson *et. al.* (2000) documento WO 2000076984.

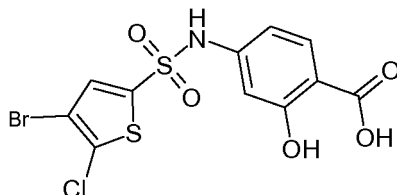
### 15 Ejemplos

Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Varian Inova 500 equipado con una sonda de resonancia triple, un Varian Inova 600 equipado con una sonda fría de resonancia triple o una sonda de resonancia triple, o un DRX400 de Bruker equipado con una sonda QNP. Todos los espectros se registraron usando la resonancia de protones de disolvente residual o tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. El análisis por HPLC analítica se realizó en un sistema Agilent Series 1100 utilizando una columna ACE C8 (3  $\mu\text{m}$ , 3,0 x 50 mm) con TFA al 0,1 % en agua MilliQ/MeCN como fase móvil (sistema ácido) o una columna XTerra (3,5  $\mu\text{m}$  3,0 x 50 mm) con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10 mM a pH 10/MeCN como fase móvil (sistema básico). La espectrometría de masas por electronebulización (ES-MS) se realizó utilizando un cromatógrafo líquido Agilent 1100 Series/Detector selectivo de masas (MSD) para obtener el ion pseudomolecular  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de las moléculas diana. El análisis por HPLC preparativa se realizó en un sistema HPLC Gilson 306 o Gilson 333 usando una columna ACE C8 (5  $\mu\text{m}$ , 21 x 50 mm) con TFA al 0,1 % en MilliQ  $\text{H}_2\text{O}$ /MeCN como fase móvil (sistema ácido), una columna XTerra Prep MS C18 (5  $\mu\text{m}$ , 19 x 50 mm) con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mM a pH 10/MeCN como fase móvil (sistema básico 1), una columna GeminiNX Prep MS C18 (5  $\mu\text{m}$ , 21 x 50 mm) con  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  50 mM a pH 10/MeCN (sistema básico 2) o una columna ACE C8 (5  $\mu\text{m}$  21 x 50 mm) con  $\text{NH}_4\text{OAc}$  50 mM en agua/MeCN (sistema neutro). Las fracciones se recogieron basándose en la señal UV a 220 o 254 nm. La cromatografía ultrarrápida preparativa se realizó en gel de sílice Merck 60 (malla 230-400) o gel YMC 120 Å S-150  $\mu\text{m}$ . Se midieron las masas precisas usando un Agilent MSD-TOF conectado a un sistema HPLC Agilent 1100. Durante los análisis, la calibración fue verificada por dos masas y se corrigió automáticamente cuando fue necesario. Los espectros se adquirieron en el modo de electronebulización positiva. El intervalo de masa

adquirido era  $m/z$  100-1100. Se usó la detección de perfil de los picos de masa. Las reacciones de microondas se realizaron con un Personal Chemistry Smith Creator usando viales de proceso de 0,5-2 ml o 2-5 ml Smith equipados con tapas de aluminio y un tapón. Los compuestos se nombraron usando el software ACD Labs 6.0 o 10.0.

### Intermedio 1

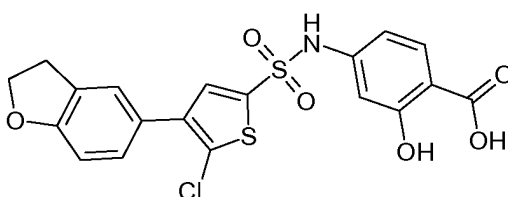
#### 5 Ácido 4-[[4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico



Una mezcla de ácido 4-aminosalicílico (0,57 g, 3,7 mmol) y cloruro de 3-bromo-2-clorotiofeno-5-sulfonylo (1,0 g, 3,4 mmol) en dioxano acuoso (50 ml de dioxano, 50 ml de agua) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 50 ml), agua y salmuera, después se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo de color pardo se cristalizó en agua/MeOH a 50 °C. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,64 g, 43 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,71 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,75 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 11,26 (s a, 1 H) 11,39 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  412 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 2

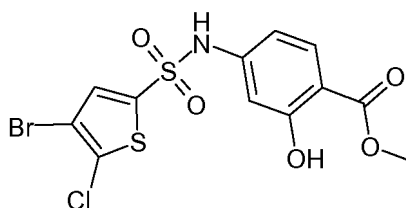
#### 15 Ácido 4-[[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico



Una mezcla de ácido 4-[[4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (150 mg, 0,36 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (65 mg, 0,40 mmol), DIPEA (140 mg, 1,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mg, 0,018 mmol) en dioxano acuoso (5 ml de dioxano, 1 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) seguido de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (10 ml). La fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) y después se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml), agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 31 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,24 (t, *J*=8,67 Hz, 2 H) 4,58 (t, *J*=8,67 Hz, 2 H) 6,72 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,76 - 6,81 (m, 2 H) 7,22 (dd, *J*=8,18, 2,08 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=1,46 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  452 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 3

#### 4-[[4-Bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo

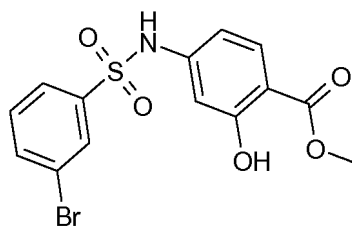


A mezcla de reacción con 4-amino-salicilato de metilo (330 mg, 2,0 mmol), cloruro de 2-cloro-3-bromotiofeno-5-sulfonylo (590 mg, 2,0 mmol) y piridina (1,58 g, 20 mmol) en MeCN (100 ml) se calentó a 60 °C durante 3 días. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se añadió EtOAc (100 ml) seguido de HCl 1 M (100 ml).

La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 100 ml), agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se agitó en MeOH a reflujo (50 ml). Después de enfriar durante una noche, la impureza de color blanco se retiró por filtración. Las aguas madre se concentraron a sequedad dando un sólido, que se recristalizó en tolueno/heptano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 35 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,69 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 4, Procedimiento General 1

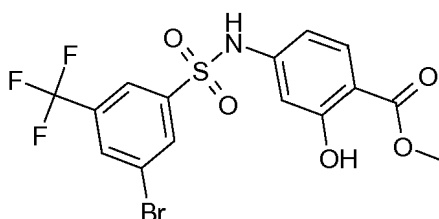
##### 4-[[3-bromofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo



A mezcla de reacción con 4-amino-salicilato de metilo (1,3 g, 7,8 mmol), cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (2,0 g, 7,8 mmol) y piridina (1,2 g, 15 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se añadió tolueno (100 ml) seguido de HCl 1 M (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 100 ml), agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo claro. El producto en bruto se recristalizó en MeOH/agua dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 79 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 6,64 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,37 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 8,04 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 5

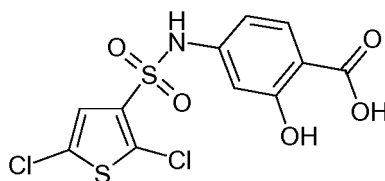
##### 4-[[3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo



A mezcla de reacción con 4-amino-salicilato de metilo (170 mg, 1,0 mmol), cloruro de 3-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonilo (320 mg, 1,0 mmol) y piridina (156 mg, 2,0 mmol) en MeCN (50 ml) se calentó a 70 °C durante una noche. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, se añadió EtOAc (100 ml) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (50 ml). La fase orgánica se lavó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, HCl 1 M, agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en MeOH a reflujo/agua. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 61 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,63 - 6,69 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 6

##### Ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico

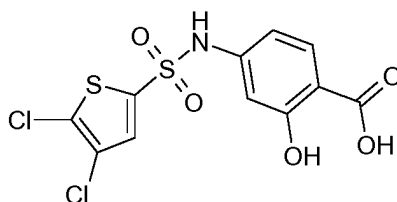


Una mezcla de ácido 4-aminosalicílico (1,16 g, 7,6 mmol) y cloruro de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonilo (0,95 g, 3,8

- mmol) en dioxano acuoso (95 ml de dioxano, 5 ml de agua) se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M, y después se añadió EtOAc (200 ml) seguido de agua (100 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y después el pH se ajustó a 3 mediante la adición de ácido fosfórico concentrado. Se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 100 ml) y salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo de color pardo se cristalizó en agua/MeOH a 60 °C. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,58 g, 42 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,67 (dd, *J*=8,61, 2,26 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*= 2,26 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 368 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 7

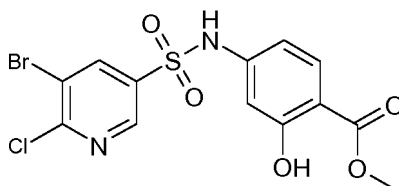
#### 10 Ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico



- El intermedio éster metílico se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (0,84 g, 5 mmol) y cloruro de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonilo (1,38 g, 5,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 1, descrito en el Intermedio 4, usando tolueno para el tratamiento de extracción. El residuo se recrystalizó en tolueno a reflujo/heptano, dando el intermedio 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,97 g). Un segundo extracto de 0,6 g se recogió de las aguas madre dando un rendimiento total del 82 % (1,57 g) del 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,68 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*= 2,32 Hz, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,79 (d, *J*= 8,67 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 382 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 El 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]-amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (0,6 g, 1,6 mmol) se disolvió en NaOH 1 M (10 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml) y después se acidificó con ácido fosfórico dando un precipitado de color blanco. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml), agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se calentó a reflujo en agua/MeOH. Después de un periodo de refrigeración, el compuesto del título se recogió por filtración (sólido de color blanco, 0,43 g, 1,2 mmol, 75 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,70 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 368 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 8

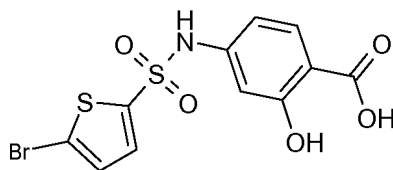
#### 4-[[5-Bromo-6-cloropiridin-3-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



- 30 El producto se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (401 mg, 2,4 mmol) y cloruro de 3-bromo-2-cloropiridina-5-sulfonilo (698 mg, 2,4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 1, descrito en el Intermedio 4, usando tolueno para el tratamiento de extracción. El sólido recogido después de la recrystalización se calentó a reflujo en EtOAc/heptano. Después de un periodo de refrigeración, se retiró por filtración una impureza de color blanco. Las aguas madre se concentraron a sequedad dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (449 mg, 44 %). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 6,72 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,60, 2,20 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,60 Hz, 1 H) 8,55 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H) 11,15 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 9, Procedimiento General 2

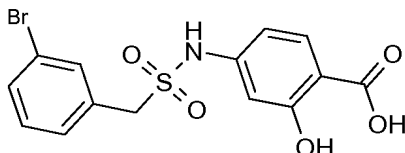
#### Ácido 4-[[5-bromotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico



Una mezcla de ácido 4-aminosalicílico (1,16 g, 7,6 mmol) y cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonylo (1,0 g, 3,8 mmol) en dioxano acuoso (95 ml de dioxano, 5 ml de agua) se agitó a temperatura ambiente durante 7 semanas. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 50 ml), agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo de color pardo se cristalizó en agua/MeOH a 60 °C. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (0,64 g, 45 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6,70 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 6,72 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=4,15 Hz, 1 H) 7,52 (d, *J*=4,15 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 378 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 10, Procedimiento General 3

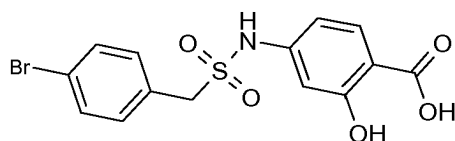
#### 10 Ácido 4-[[3-bromobencil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico



Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (67 mg, 0,400 mmol), cloruro de 3-bromobencilsulfonylo (108 mg, 0,400 mmol) y piridina (31 mg, 0,400 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en NaOH 5 M (1 ml, 5,0 mmol) y después se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. y se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se agitó en MeOH acuoso (1 ml de MeOH, 5 ml de agua) a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (24 mg, 17 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4,50 (s, 2 H) 6,65 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,44 (s a, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 11

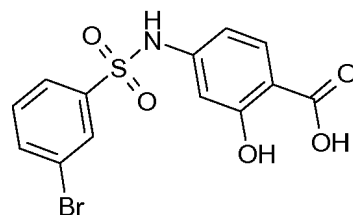
#### Ácido 4-[[4-bromobencil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (67 mg, 0,400 mmol) y cloruro de 4-bromobencilsulfonylo (108 mg, 0,400 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 3, descrito en el Intermedio 10. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (69 mg, 51 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,47 (s, 2 H) 6,64 (dd, *J*=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,77 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H].

#### Intermedio 12

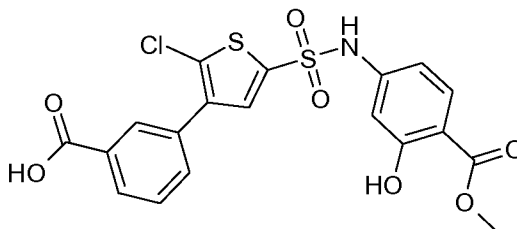
#### 30 Ácido 4-[[3-bromofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico



El producto se preparó a partir de ácido 4-aminosalicílico (0,57 g, 3,7 mmol) y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (0,87 g, 3,4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 2, descrito en el Intermedio 9, usando un tiempo de reacción modificado (temperatura ambiente durante una noche). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,41 g, 32 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,64 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,69 (dd,  $J=8,67, 2,08$  Hz, 1 H) 7,56 (t,  $J=8,06$  Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 7,96 (t,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H) 11,36 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  372 [M+H] $^+$ .

### Intermedio 13

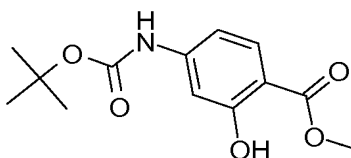
#### Ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoi]tiofen-3-il)benzoico



Una mezcla de reacción que contenía 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (128 mg, 0,30 mmol), ácido 3-carboxifenilborónico (50 mg, 0,30 mmol), DIPEA (155 mg, 1,2 mmol) y Pd(dppf)Cl $_2$ ·CH $_2$ Cl $_2$  (3 mg, 0,003 mmol) en dioxano acuoso (4 ml de dioxano, 0,4 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de N $_2$  durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc (5 ml) y Na $_2$ CO $_3$  0,5 M (5 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 5 ml) y después se acidificó a pH 3 mediante la adición de H $_3$ PO $_4$  conc. Se añadió EtOAc (5 ml). La fase orgánica se lavó con H $_3$ PO $_4$  1 M (2 x 5 ml) y salmuera, después se secó con MgSO $_4$ , se filtró y se concentró dando el compuesto del título con un 80 % de pureza (85 mg). Una muestra analítica del producto en bruto (14 mg) se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) para dar el compuesto del título con un 100 % de pureza (5,3 mg, 38 %).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,76 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,82 (dd,  $J=2,20, 0,30$  Hz, 1 H) 7,57 (td,  $J=7,78, 0,50$  Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,73 (ddd,  $J=7,78, 1,88, 1,18$  Hz, 1 H) 7,79 (dd,  $J=8,70, 0,30$  Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=7,78, 1,65, 1,18$  Hz, 1 H) 8,14 (ddd,  $J=1,88, 1,65, 0,50$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  468 [M+H] $^+$ .

### Intermedio 14

#### 4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo

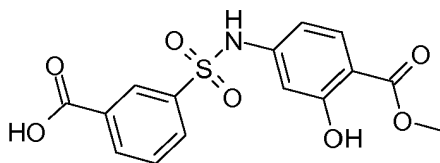


Se mezclaron 4-amino-2-hidroxibenzenocarboxilato de metilo (3,0 g, 17,9 mmol) y BOC-anhídrido (3,9 g, 17,9 mmol) puros y se agitó a 70 °C durante 2 días. La reacción se diluyó con tolueno y se lavó con agua, H $_2$ SO $_4$  1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO $_4$ , se filtró y se concentró. El residuo oleoso de color pardo se recristalizó en heptano/tolueno. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 45 % (2,13 g).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  ppm 1,52 (s, 9 H) 3,90 (s, 3 H) 6,90 (dd,  $J=8,79, 2,20$  Hz, 1 H) 7,14 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,70 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  268 [M+H] $^+$ .

### Intermedio 15

#### Ácido 3-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonyl]benzoico

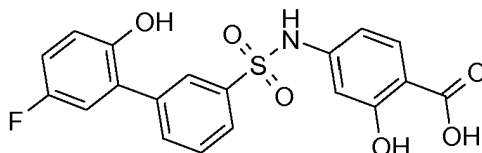




Una mezcla de ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (0,50 g, 2,3 mmol) y 4-aminosalicilato de metilo (0,38 g, 2,3 mmol) se agitó a 60 °C durante 3 días. La reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron EtOAc y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5 M. La fase acuosa se lavó con EtOAc y después se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M hasta pH ~3. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo claro. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, hexano al 50 % en EtOAc + ácido acético al 1 %). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 22 % (180 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,68 (dd, *J*=8,70, 2,23 Hz, 1 H) 6,71 (dd, *J*=2,23, 0,31 Hz, 1 H) 7,64 (td, *J*=7,86, 0,55 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=8,70, 0,31 Hz, 1 H) 8,05 (ddd, *J*=7,86, 1,96, 1,15 Hz, 1 H) 8,21 (ddd, *J*=7,86, 1,67, 1,15 Hz, 1 H) 8,48 (ddd, *J*=1,96, 1,67, 0,55 Hz, 1 H) MS (ESI+) *m/z* 352 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 16

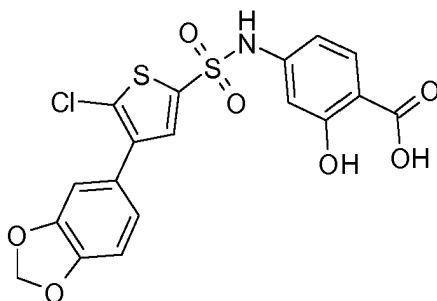
#### Ácido 4-((5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoico



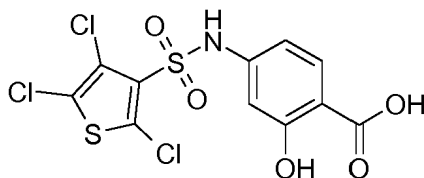
Una mezcla de 4-((3-bromofenil)sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (1,05 g, 2,7 mmol), ácido 5-fluoro-2-hidroxi fenilborónico (0,47 g, 3,0 mmol), DIPEA (1,05 g, 8,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44 mg, 54 μmol) en dioxano acuoso (30 ml de dioxano, 5 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 M (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una cucharada de carbón. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró a través de una capa de celite. Las aguas madre se lavaron dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se acidificaron con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en agua/MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,77 g, 70 %). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,68 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,86 - 6,90 (m, 1 H) 6,92 - 6,99 (m, 2 H) 7,56 (t, *J*= 7,78 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,78-7,82 (m, 2 H) 7,81 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,11 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 404 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 17

#### Ácido 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoico



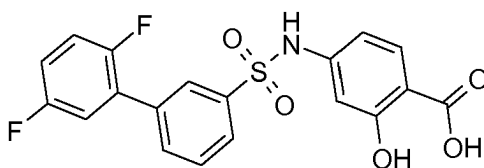
Una mezcla de 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoato de metilo (Ejemplo 158) (62 mg, 0,13 mmol) en 2 ml de NaOH 1 M se agitó a 60 °C durante 6 h. Se añadió agua y Et<sub>2</sub>O. La fase acuosa se separó y se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 85 % (52 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 5,99 (s, 2 H) 6,72 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J*= 2,14 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 6,98 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z*

454 [M+H]<sup>+</sup>.**Intermedio 18****Ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoico**

- 5 Se añadió ácido clorosulfónico (285  $\mu$ l, 4,3 mmol) a una solución de 2,3,5-triclorotiofeno (0,72 g, 3,8 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de ácido clorosulfónico (1000  $\mu$ l, 15,2 mmol), que después se calentó a reflujo durante 3 h seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de salmuera. El producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La eliminación de los disolventes dio el cloruro de 2,4,5-triclorotiofeno-3-sulfonilo en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,90 g, rendimiento del 83 %).

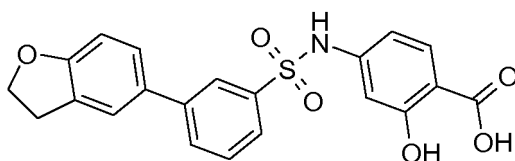
- 15 Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (263 mg, 1,57 mmol), el cloruro de 2,4,5-triclorotiofeno-3-sulfonilo preformado (450 mg, 1,57 mmol) y piridina (0,25 g, 3,1 mmol) en MeCN (7 ml) se calentó a 60 °C durante 3 días. El disolvente se evaporó, y el producto en bruto se repartió entre agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó para producir un aceite pegajoso de color rojo oscuro. El aceite en bruto se disolvió en tolueno y se lavó con HCl 1 M seguido de salmuera. La evaporación dio cristales oleosos en bruto que se recrystalizaron en MeOH/agua para producir 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoato de metilo (257 mg, 39 %) en forma de cristales de color pardo claro. MS (ESI+)  $m/z$  416 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Se disolvió 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoato de metilo (0,26 g, 0,62 mmol) en NaOH 1 M (4 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadieron unos pocos ml de agua y la mezcla de reacción se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . El pH se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición de HCl 1 M. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó. El filtrado se extrajo con EtOAc y se evaporó. Los dos lotes se agruparon para producir el compuesto del título con un rendimiento del 85 % (0,21 g). MS (ESI+)  $m/z$  402 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 19****Ácido 4-[[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico**

- 30 Una mezcla de 4-[[3-bromofenil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (0,74 g, 2,0 mmol), ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,34 g, 2,2 mmol), DIPEA (1,1 g, 8,8 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66 mg, 81  $\mu$ mol) en dioxano acuoso (20 ml de dioxano, 3 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1 M,  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 M (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una cucharada de carbón. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró a través de una capa de celite. Las aguas madre se lavaron dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se acidificaron con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  conc. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1 M y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en agua/MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,54 g, 65 %).
- 35 <sup>1</sup>H RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6,66 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,09 - 7,30 (m, 3 H) 7,64 (t,  $J=7,78$  Hz, 1 H) 7,70 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,78 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,89 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  406 [M+H]<sup>+</sup>.

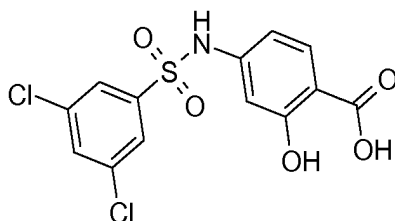
**Intermedio 20****Ácido 4-[[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico**



Una mezcla de 4-[(3-bromofenil)sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (0,74 g, 2,0 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (0,36 g, 2,2 mmol), DIPEA (1,1 g, 8,8 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (66 mg, 81 μmol) en dioxano acuoso (20 ml de dioxano, 3 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió NaOH 1 M (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una cucharada de carbón. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró a través de una capa de celite. Las aguas madre se lavaron dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se acidificaron con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó en agua/MeOH. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,26 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 4,59 (t, J=8,54 Hz, 2 H) 6,66 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,80 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,54 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,73-7,80 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 21

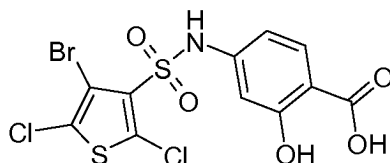
#### 15 Ácido 4-[(3,5-diclorofenil)sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoico



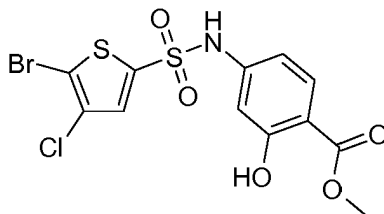
Una mezcla de cloruro de 3,5-diclorobenceno-sulfonylo (1,03 g, 4,2 mmol), 4-aminosalicilato de metilo (0,65 g, 3,9 mmol) y piridina (0,58 g, 7,3 mmol) se agitó en 50 ml de MeCN a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadieron tolueno y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de NaOH 1 M. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se lavó dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución alcalina se acidificó con ácido orto-fosfórico a pH 2-3 dando lotes de precipitado de color blanco. El precipitado se recogió y se lavó con agua. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,11 g, 78 %). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,66 (dd, J=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,72 (t, J=1,83 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=1,83 Hz, 2 H). MS (ESI+) m/z 362 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 22

#### Ácido 4-[(4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoico



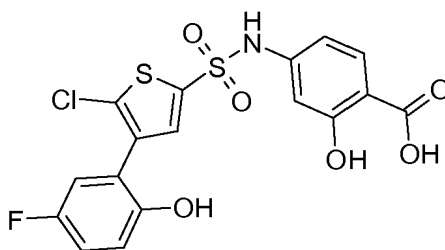
Una mezcla de ácido 4-aminosalicílico (0,15 g, 1,0 mmol) y cloruro de 4-bromo-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonylo (0,33 g, 1,0 mmol) en dioxano acuoso (19 ml de dioxano, 1 ml de agua) se agitó a temperatura ambiente durante 3 semanas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y el pH se ajustó a aproximadamente 10 mediante la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M. La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y después el pH se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición de ácido fosfórico concentrado. Se añadió EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml) y salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se cristalizó en agua/MeOH. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (60 mg, 13 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,55 - 6,76 (m, 2 H) 7,74 (d, J=8,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 23****4-[[5-Bromo-4-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo**

5 Se añadió ácido clorosulfónico (0,65 g, 5,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a una solución enfriada de 2-bromo-3-clorotiofeno (1,00 g, 5,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Después de 20 minutos de agitación, a la mezcla de reacción se le añadió más cantidad de ácido clorosulfónico (2,3 g, 20 mmol), que después se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua.

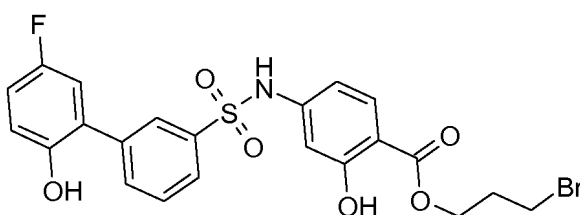
10 La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El intermedio cloruro de 5-bromo-4-clorotiofeno-2-sulfonilo se obtuvo en forma de un sólido de color verde claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,2 g, 80 %).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,68 (s, 1 H).

15 A mezcla de reacción con 4-amino-salicilato de metilo (0,46 g, 2,8 mmol), cloruro de 5-bromo-4-clorotiofeno-2-sulfonilo (0,68 g, 2,3 mmol) y piridina (0,36 g, 4,6 mmol) en MeCN (50 ml) se calentó a 60 °C durante 5 días. Se añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1 M y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en agua/MeCN. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 61 % (0,60 g).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,95 (s, 3 H) 6,69 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio 24****Ácido 4-[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoico**

20 A mezcla de reacción que contenía 4-[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo (Ejemplo 157) (3,2 g, 7,1 mmol) en 30 ml de NaOH 1 M se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió  $\text{H}_3\text{PO}_4$  conc. hasta que se volvió ácido seguido de EtOAc. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1 M y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en agua/MeOH. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 79 % (2,5 g).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6,72 (dd,  $J=8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,87 (dd,  $J=9,00, 4,73$  Hz, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 1 H) 7,01 (dd,  $J=9,15, 3,05$  Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

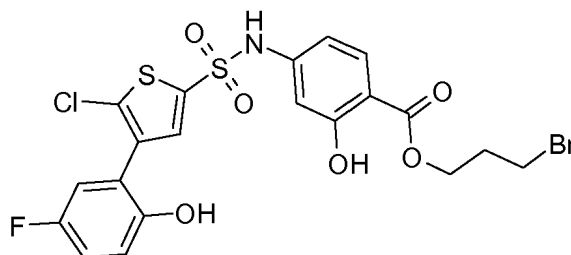
25

**Intermedio 25****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-bromopropilo**

Una mezcla de ácido 4-[[5-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (60 mg, 0,15 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (15 µl) y 3-bromopropan-1-ol (0,60 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (48 mg). MS (ESI+) *m/z* 524 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Intermedio 26

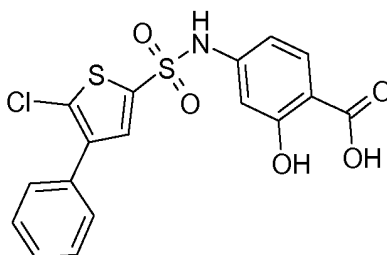
#### 4-[[5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 3-bromopropilo



10 Una mezcla de ácido 4-[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 24) (42 mg, 0,095 mmol), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (20 µl) y 3-bromopropan-ol (0,40 ml) se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El producto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (32 mg). MS (ESI+) *m/z* 564 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 27

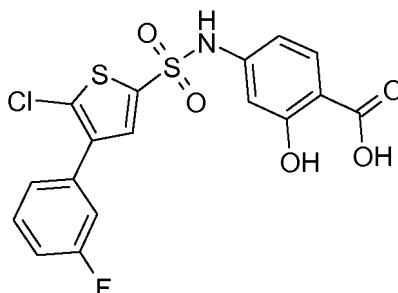
#### Ácido 4-[[5-cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico



15 Una mezcla de ácido 4-[[4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (0,70 g, 1,7 mmol), ácido fenilborónico (0,31 g, 2,5 mmol), carbonato sódico (0,5 M (ac.), 0,90 g) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,14 mmol) en dioxano acuoso (35 ml de dioxano, 3,5 ml de agua) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua y se filtró. Se añadió HCl conc. al filtrado hasta que se hizo ácido. El precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido).  
20 El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 16 % (0,11 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,73 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,37-7,41 (m, 1 H) 7,42-7,46 (m, 2 H) 7,47 - 7,50 (m, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 410 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermedio 28

#### Ácido 4-[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico

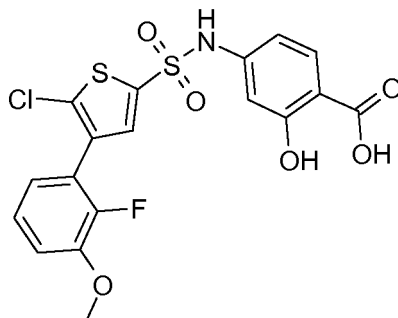


25 Una mezcla de ácido 4-[[4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (0,50 g, 1,2

mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,24 g, 1,7 mmol), carbonato sódico (0,5 M (ac.), 0,64 g) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,079 g, 0,097 mmol) en dioxano acuoso (25 ml de dioxano, 3 ml de agua) se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió HCl conc. hasta que se hizo ácido. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en MeOH y se filtró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 32 % (0,17 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,73 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,15 (td, *J*=8,32, 1,98 Hz, 1 H) 7,28 (dt, *J*=9,84, 2,10 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,47 (td, *J*=8,09, 6,10 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 428 [M+H]<sup>+</sup>.

### Intermedio 29

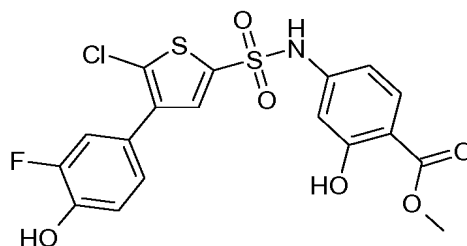
#### Ácido 4-([5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico



Una mezcla de ácido 4-([4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (0,70 g, 1,7 mmol), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,35 g, 2,1 mmol), carbonato sódico (0,5 M (ac.), 0,90 g) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,11 g, 0,14 mmol) en dioxano acuoso (35 ml de dioxano, 3,5 ml de agua) se agitó a 80 °C durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se acidificó con HCl conc. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en MeOH y se filtró a través de un lecho de sílice con MeOH al 10 % (ac.) como eluyente. Las fracciones más puras se evaporaron y el residuo se filtró a través de un lecho de sílice usando MeOH al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Las fracciones más puras se evaporaron y el residuo se recristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 29 % (0,23 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,71 (dd, *J*=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,89 - 6,93 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,53 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 458 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1

#### 4-([5-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



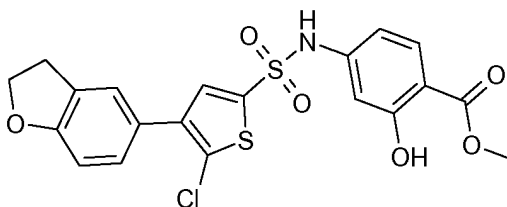
Se añadió una solución de ácido 4-([4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (40 mg, 0,097 mmol) en dioxano (2 ml) a una mezcla de ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico (24 mg, 0,15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg, 0,29 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,0097 mmol). Se añadió agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó durante 900 s a 145 °C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, se secó y se concentró para dar el ácido 4-([5-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico en bruto.

Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (500 µl) a una solución del ácido 4-([5-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico en bruto (43 mg, 0,096 mmol) en MeOH seco (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). Las fracciones se neutralizaron con NH<sub>4</sub>OAc acuoso (sat.) antes de la evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con HCl diluido para retirar las sales, se secó y se concentró. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 24 % (10,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,83 (s, 3 H) 6,74 - 6,81 (m, 2 H) 7,03 (dd, *J*=9,09, 8,42 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J*=8,42, 2,20

Hz, 1 H) 7,40 (dd,  $J=12,27, 2,20$  Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H) 11,21 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  458  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 2

#### 4-([5-Cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo



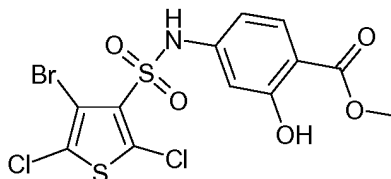
5

Se añadió  $H_2SO_4$  (10  $\mu$ l) a una solución de ácido 4-([5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 2) (9,5 mg, 0,021 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó usando THF (250  $\mu$ l) y agua (100  $\mu$ l). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7,1 mg, 73 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,26 (t,  $J=8,79$  Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,63 (t,  $J=8,79$  Hz, 2 H) 6,71 (dd,  $J=8,67, 2,32$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,84 (d,  $J=8,30$  Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 7,22 (dd,  $J=8,30, 1,95$  Hz, 1 H) 7,29 - 7,33 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  466  $[M+H]^+$ .

10

### Ejemplo 3

#### 15 4-([4-Bromo-2,5-dicloro-3-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo



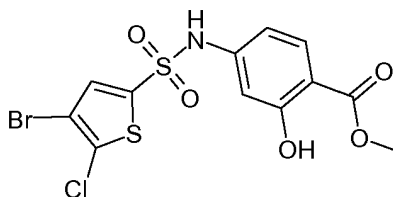
20

25

A mezcla de reacción con 4-amino-salicilato de metilo (463 mg, 2,77 mmol), cloruro de 4-bromo-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonylo (913 mg, 2,76 mmol) y piridina (450  $\mu$ l, 5,58 mmol) en MeCN (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después de la retirada del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 2 M dos veces, con agua dos veces y salmuera, y después se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en MeOH (45 ml)/agua (20 ml) dando el producto en forma de un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por calentamiento a reflujo en MeOH durante 3 h. El sólido de color blanco se recogió, se lavó con MeOH y después con heptano. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,54 g, 42 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,83 (s, 3 H) 6,62 - 6,70 (m, 2 H) 7,69 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 11,60 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  460  $[M+H]^+$ .

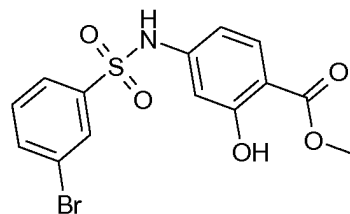
### Ejemplo 4

#### 4-([4-Bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo

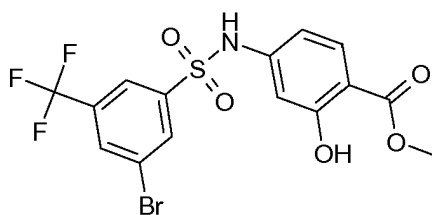


30

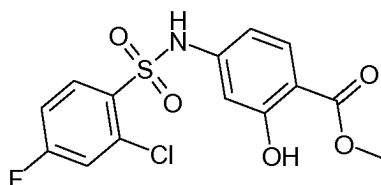
El producto se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (330 mg, 2,0 mmol) y cloruro de 2-cloro-3-bromotiofeno-5-sulfonylo (590 mg, 2,0 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 3. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (300 mg, 35 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 3,95 (s, 3 H) 6,69 (dd,  $J=8,67, 2,32$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 6,91 (s a, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[M+H]^+$ .

**Ejemplo 5****4-[(3-bromofenil)sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato de metilo**

5 El producto se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (1,3 g, 7,8 mmol) y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (2,0 g, 7,8 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 4. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,4 g, 79 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 6,64 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*= 2,20 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,37 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 8,04 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6****10 4-[(3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato de metilo**

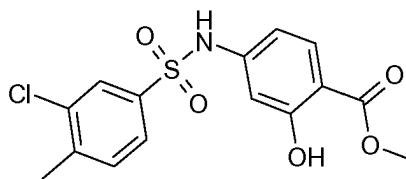
15 El producto se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (170 mg, 1,0 mmol) y cloruro de 3-bromo-5-trifluorometilbencenosulfonilo (320 mg, 1,0 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 5. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 61 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,63 - 6,69 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7, Procedimiento General 4****4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato de metilo**

20 Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol), cloruro de 2-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (11,4 mg, 0,050 mmol) y piridina (8 μl, 0,100 mmol) en MeCN (400 μl) se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN/MeOH/agua. Se añadió TFA (50 μl) y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 48 % (8,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,61 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,10 (ddd, *J*=8,87, 7,45, 2,44 Hz, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,23 (dd, *J*=8,06, 2,44 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*= 8,67 Hz, 1 H) 8,15 (dd, *J*=8,87, 5,74 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 360 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 8****4-[(3-Cloro-4-metilfenil)sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato de metilo**

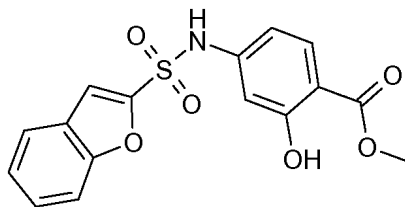




Se dejaron reaccionar 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3-cloro-4-metilbencenosulfonilo (8,4 mg, 0,037 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7 dando 15,3 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,61 - 6,66 (m, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,06, 1,95 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 356 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

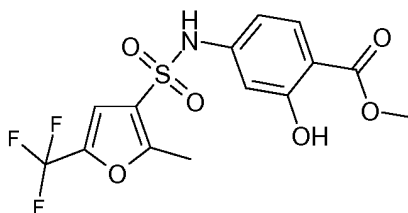
#### 4-[(1-Benzofuran-2-ilsulfonyl)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 1-benzofuran-2-sulfonilo (10,8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (12,1 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,69 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,20 (s a, 1 H) 7,32 (ddd, *J*=7,90, 7,16, 1,04 Hz, 1 H) 7,46 (ddd, *J*=8,37, 7,16, 1,29 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,51 - 7,53 (m, 1 H) 7,66 (ddd, *J*=7,90, 1,29, 0,70 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 348 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10

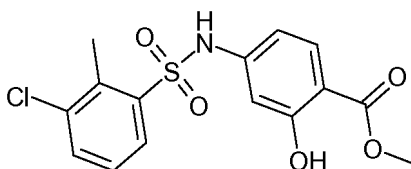
#### 2-Hidroxi-4-([2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-il]sulfonyl)amino)benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 2-metil-5-(trifluorometil)-3-furansulfonilo (12,4 mg, 0,054 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 67 % (12,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,62 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,90 - 6,92 (m, 1 H) 6,95 (s a, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11

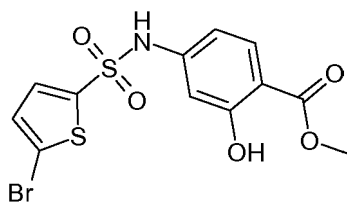
#### 4-[(3-Cloro-2-metilfenil)sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3-cloro-2-metilbencenosulfonilo (11,8 mg, 0,052 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (12,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,54 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,60 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,28 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,06, 0,98 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J=8,06, 0,98 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 356 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 12

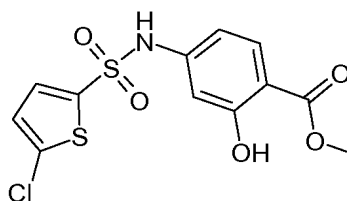
#### 4-[[5-Bromo-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonilo (13,8 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 71 % (14,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,68 (dd, J=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,02 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 392 [M+H]<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 13

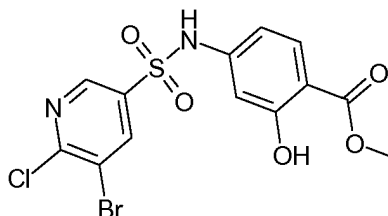
#### 4-[[5-Cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-clorotiofeno-2-sulfonilo (10,9 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 76 % (13,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,68 (dd, J=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,89 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=4,15 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 348 [M+H]<sup>+</sup>.

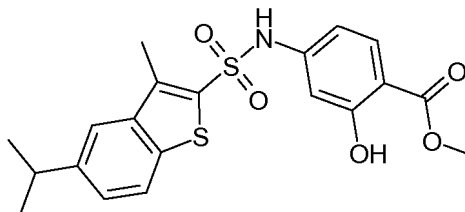
### Ejemplo 14

#### 4-[[5-Bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



25 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo (15,0 mg, 0,051 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 41 % (8,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 6,59 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 421 [M+H]<sup>+</sup>.

30

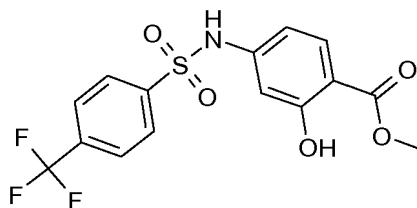
**Ejemplo 15****2-Hidroxi-4-((5-isopropil-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil)amino}benzoato de metilo**

5 El cloruro de 5-isopropil-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento multietapa. Una mezcla de 4-isopropil-tiofenol (5,0 g, 32,8 mmol), cloroacetona (7,0 ml, 88 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,4 g, 46,3 mmol) en acetona (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió más cantidad de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 14,5 mmol) y cloroacetona (3,5 ml, 43 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 5 h más. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se mezcló con ácido polifosfórico (15 g) y clorobenceno (100 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas (Plé *et al.*, (1988) *J. Heterocyclic Chem.* 25, 1271-1272). La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó sobre sílice usando heptano como eluyente, dando 4,2 g de 5-isopropil-3-metilbenzotiofeno en forma de un aceite incoloro (67 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (d, 6 H) 2,47 (d, 3 H) 3,02 - 3,16 (m, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,27-7,30 (m, 1 H) 7,58 (d, 1 H) 7,80 (d, 1 H).

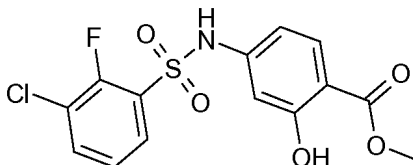
15 Una solución de trióxido de azufre (580 mg, 7,24 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se enfrió sobre hielo y se añadió gota a gota dioxano (610 µl, 7,15 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml). La mezcla de color blanco resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió una solución de 5-isopropil-3-metilbenzotiofeno (420 mg, 2,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) y la mezcla de color púrpura oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. El ácido cristalizó espontáneamente en la fase orgánica y se recogieron 265 mg (44 %) de ácido 5-isopropil-3-metilbenzotiofeno-2-sulfónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,32 (d, *J*=6,90 Hz, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 3,05 (spt, *J*=6,90 Hz, 1 H) 7,32 (ddd, *J*=8,34, 1,70, 0,44 Hz, 1 H) 7,61 (dt, *J*=1,70, 0,70 Hz, 1 H) 7,72 (dd, *J*=8,34, 0,70 Hz, 1 H).

25 Una mezcla de ácido 5-isopropil-3-metilbenzotiofeno-2-sulfónico (2,54 g, 9,4 mmol), POCl<sub>3</sub> (10 ml) y PCl<sub>5</sub> (4,0 g, 19,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo y agua y se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó y se secó. Se obtuvieron 1,74 g de cloruro de sulfonilo en forma de un aceite después de la evaporación de los disolventes. El producto en bruto se purificó sobre sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente dando 1,46 g (54 %) de cloruro de 5-isopropil-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo.

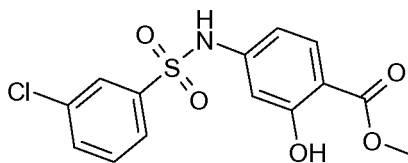
30 El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-isopropil-3-metil-1-benzotiofeno-2-sulfonilo (15,4 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (15,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,84 Hz, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 3,03 (spt, *J*=6,84 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 6,70 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (dd, *J*=2,20, 0,46 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,42, 1,73 Hz, 1 H) 7,58 (dt, *J*=1,73, 0,65 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,55, 0,46 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,42, 0,65 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 16****35 2-Hidroxi-4-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino}benzoato de metilo**

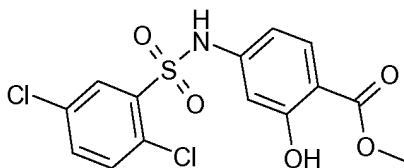
40 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 4-trifluorometilbencenosulfonilo (12,5 mg, 0,051 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 65 % (12,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,75 (m, 2 H) 8,00 (m, 2 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17****4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo**

5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (11,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (13,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,60 (s, 3 H) 6,43 (dd,  $J=8,67$ , 2,08 Hz, 1 H) 6,48 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,98 (td,  $J=8,06$ , 0,98 Hz, 1 H) 7,35 (ddd,  $J=8,12$ , 6,53, 1,71 Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H) 7,59 (ddd,  $J=7,87$ , 6,29, 1,71 Hz, 1 H) 10,48 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

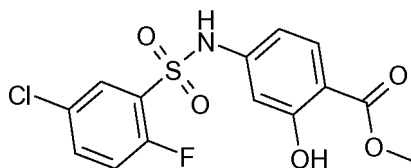
**10 Ejemplo 18****4-[(3-Clorofenil)sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo**

15 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (11,7 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 75 % (13,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,63 (d,  $J=8,55$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,42 (t,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,54 (ddd,  $J=8,06$ , 2,20, 0,98 Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 7,74 (ddd,  $J=7,90$ , 1,71, 0,98 Hz, 1 H) 7,86 (t,  $J=1,95$  Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 19****20 4-[(2,5-Diclorofenil)sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo**

25 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo (12,7 mg, 0,052 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 31 % (6,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,73 (s, 3 H) 6,56 (dd,  $J=8,55$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,61 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,25 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 7,30 (dd,  $J=8,55$ , 2,44 Hz, 1 H) 7,50 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

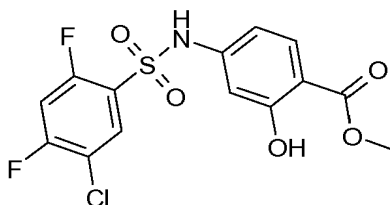
**Ejemplo 20****4-[(5-Cloro-2-fluorofenil)sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo**



5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-fluorobencenosulfonilo (16,6 mg, 0,072 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 68 % (13,3 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd,  $J=8,55, 2,20$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,13 (t,  $J=9,03$  Hz, 1 H) 7,51 (ddd,  $J=8,85, 4,33, 2,69$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J= 8,55$  Hz, 1 H) 7,90 (dd,  $J=6,10, 2,69$  Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 21

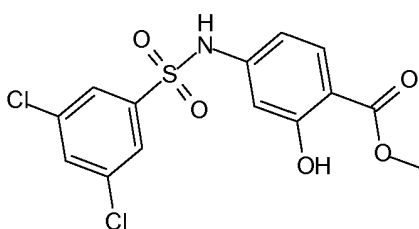
##### 4-[[5-Cloro-2,4-difluorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (16,6 mg, 0,067 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (13,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,55, 2,20$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J= 2,20$  Hz, 1 H) 7,03 (dd,  $J=9,28, 8,30$  Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,79$  Hz, 1 H) 8,01 (t,  $J= 7,57$  Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  378  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 22

##### 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo

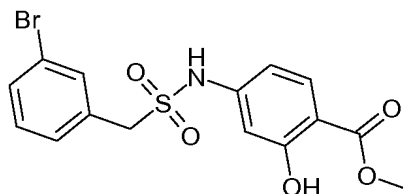


20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (15,0 mg, 0,061 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (14,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,92 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,55, 2,20$  Hz, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,54 (t,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=1,95$  Hz, 2 H) 7,76 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 23

##### 4-[[3-Bromobencil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo

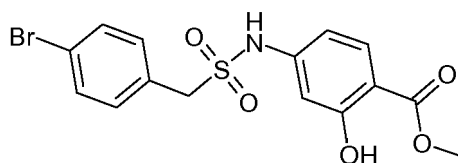
25



5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-bromobencilsulfonilo (13,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 45 % (9,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6\text{:CD}_3\text{OD}$  7:1)  $\delta$  ppm 3,87 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,72 (dd,  $J=8,67, 2,20$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,30 (td,  $J=7,69, 0,61$  Hz, 1 H) 7,44 (t,  $J= 1,59$  Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,72 (d,  $J= 8,67$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 24

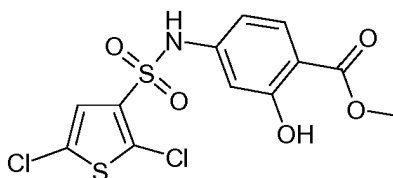
##### 4-[[4-Bromobencil)sulfonyl]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-bromobencilsulfonilo (13,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 63 % (12,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6\text{:CD}_3\text{OD}$  7:1)  $\delta$  ppm 3,87 (s, 3 H) 4,58 (s, 2 H) 6,71 (dd,  $J=8,55, 2,20$  Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J= 2,20$  Hz, 1 H) 7,16 - 7,20 (m, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,72 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 25

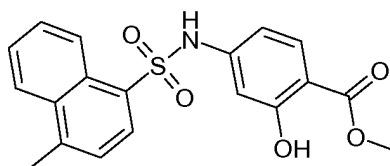
##### 4-[[2,5-Dicloro-3-tienil)sulfonyl]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo



20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (12,0 mg, 0,072 mmol) y cloruro de 2,5-diclorotiofeno-3-sulfonilo (18,0 mg, 0,072 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 68 % (18,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6\text{:CD}_3\text{OD}$  6:1)  $\delta$  ppm 3,84 (s, 3 H) 6,70 (d,  $J=2,22$  Hz, 1 H) 6,72 (dd,  $J=8,60, 2,22$  Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,70 (d,  $J=8,60$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 26

##### 2-Hidroxi-4-[[4-metil-1-naftil)sulfonyl]amino}benzoato de metilo

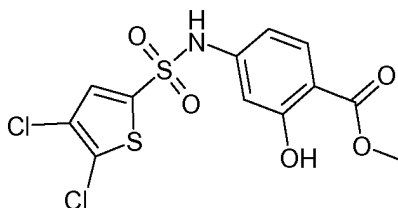


El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (12,0 mg, 0,072 mmol) y cloruro de 4-metil-1-

naftalenosulfonilo (17,0 mg, 0,071 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (18,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ :CD $_3$ OD 6:1)  $\delta$  ppm 2,70 (d,  $J=1,00$  Hz, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 6,59 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,61 (dd,  $J=8,67, 2,20$  Hz, 1 H) 7,52 (dc,  $J=7,57, 1,00$  Hz, 1 H) 7,55 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 7,68 (ddd,  $J=8,36, 6,84, 1,28$  Hz, 1 H) 7,74 (ddd,  $J=8,48, 6,84, 1,40$  Hz, 1 H) 8,15 (ddd,  $J=8,36, 1,40, 0,70$  Hz, 1 H) 8,21 (d,  $J=7,57$  Hz, 1 H) 8,70 (ddd,  $J=8,48, 1,28, 0,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  372 [M+H] $^+$ .

### Ejemplo 27

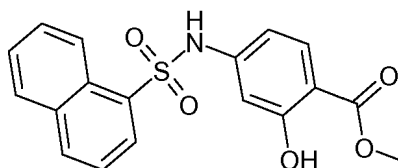
#### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (12,0 mg, 0,072 mmol) y cloruro de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonilo (18,0 mg, 0,072 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (16,3 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ :CD $_3$ OD 6:1)  $\delta$  ppm 3,84 (s, 3 H) 6,75 (dd,  $J=2,20, 0,50$  Hz, 1 H) 6,77 (dd,  $J=8,55, 2,20$  Hz, 1 H) 7,73 (dd,  $J=8,55, 0,50$  Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  382 [M+H] $^+$ .

### 15 Ejemplo 28

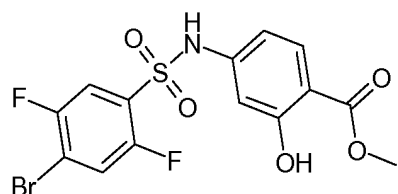
#### 2-Hidroxi-4-[(1-naftilsulfonil)amino]benzoato de metilo



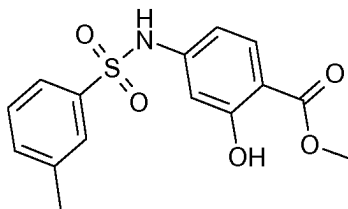
20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (12,0 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 78 % (13,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 3,87 (s, 3 H) 6,54 (dd,  $J=8,67, 2,20$  Hz, 1 H) 6,57 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,53 (dd,  $J=8,25, 7,42$  Hz, 1 H) 7,62 (ddd,  $J=8,19, 6,92, 1,12$  Hz, 1 H) 7,61 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 7,71 (ddd,  $J=8,65, 6,92, 1,35$  Hz, 1 H) 7,94 (dddd,  $J=8,19, 1,35, 0,62, 0,62$  Hz, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 8,34 (dd,  $J=7,42, 1,27$  Hz, 1 H) 8,65 (dddd,  $J=8,65, 1,12, 0,91, 0,62$  Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  358 [M+H] $^+$ .

### 25 Ejemplo 29

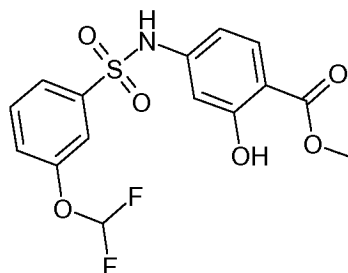
#### 4-[[4-Bromo-2,5-difluorofenil)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



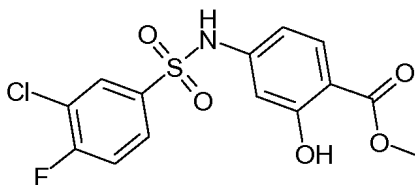
30 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonilo (16,1 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (14,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,67, 2,32$  Hz, 1 H) 6,69 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,43 (dd,  $J=8,79, 5,13$  Hz, 1 H) 7,68 (dd,  $J=7,02, 6,04$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  422 [M+H] $^+$ .

**Ejemplo 30****2-Hidroxi-4-[[3-metilfenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo**

5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-toluenosulfonilo (9,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 88 % (14,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,62 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,64 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,79 (s a, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 7,69 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 322 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31****10 4-[[3-(Difluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**

15 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-(difluorometoxi)bencenosulfonilo (12,1 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 78 % (14,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,52 (t, *J*=72,63 Hz, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 6,80 (s a, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,49 (dd, *J*=8,30, 7,89 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=2,30, 1,78 Hz, 1 H) 7,71 (ddd, *J*=7,89, 1,78, 0,97 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 374 [M+H]<sup>+</sup>.

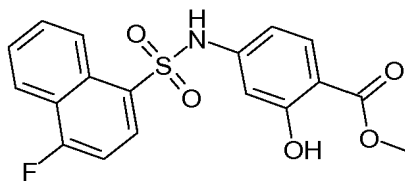
**Ejemplo 32****4-[[3-Cloro-4-fluorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**

20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (11,4 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 82 % (14,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd, *J*=8,61, 2,26 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 6,91 (s a, 1 H) 7,24 (dd, *J*=8,72, 8,35 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, *J*=8,72, 4,31, 2,32 Hz, 1 H) 7,95 (dd, *J*=6,59, 2,32 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 360 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 33****4-[[4-Fluoro-1-naftil]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**

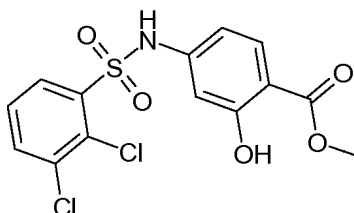




5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-fluoronaftaleno-1-sulfonilo (12,3 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (14,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,51 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,14 (s a, 1 H) 7,18 (dd, J=9,40, 8,30 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,68 (ddd, J=8,37, 6,93, 0,99 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=8,76, 6,93, 1,34 Hz, 1 H) 8,19 - 8,23 (m, 1 H) 8,32 (dd, J=8,30, 5,25 Hz, 1 H) 8,62 - 8,66 (m, 1 H) 10,77 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 34

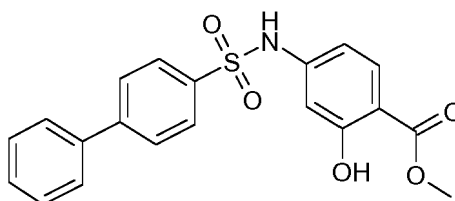
##### 4-[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (12,4 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (12,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,61 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,26 (s a, 1 H) 7,35 (t, J=8,03 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,03, 1,56 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=8,03, 1,56 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 35

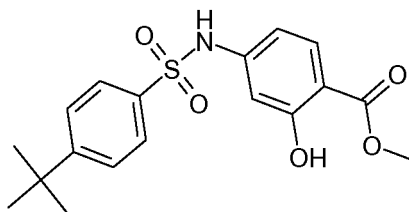
##### 4-[(Bifenil-4-ilsulfonyl)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de bifenil-4-sulfonilo (12,9 mg, 0,051 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 56 % (10,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,65 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,94 (s a, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 - 7,70 (m, 2 H) 7,71 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 7,92 - 7,95 (m, 2 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 384 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36

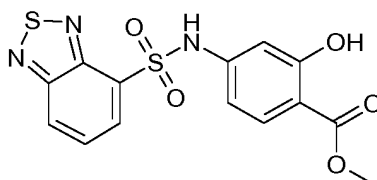
25 4-[(4-terc-Butilfenil)sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (12,5 mg, 0,053 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 96 % (17,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,31 (s, 9 H) 3,90 (s, 3 H) 6,64 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,32$  Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,70 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 2 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 37

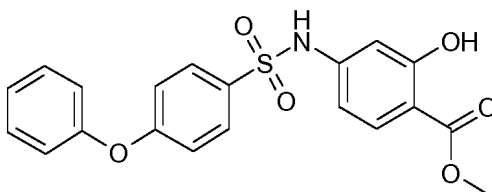
#### 4-[(2,1,3-Benzotiadiazol-4-ilsulfonil)amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,3 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilo (11,7 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. Se añadió DMSO a la mezcla de reacción antes de la purificación para disolver el material precipitado. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 27 % (4,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,83 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,75$ , 2,21 Hz, 1 H) 6,70 (d,  $J=2,21$  Hz, 1 H) 7,58 (d,  $J=8,75$  Hz, 1 H) 7,79 (dd,  $J=8,85$ , 7,02 Hz, 1 H) 8,27 (dd,  $J=8,85$ , 1,07 Hz, 1 H) 8,38 (dd,  $J=7,02$ , 1,07 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 38

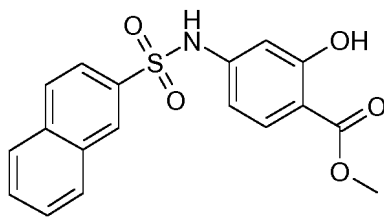
#### 2-Hidroxi-4-[(4-fenoxifenil)sulfonil]amino}benzoato de metilo



20 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,3 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo (13,4 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 78 % (15,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,89 (s, 3 H) 6,66 (dd,  $J=8,70$ , 2,25 Hz, 1 H) 6,70 (dd,  $J=2,25$ , 0,31 Hz, 1 H) 6,99 - 7,03 (m, 2 H) 7,04 - 7,07 (m, 2 H) 7,20 - 7,24 (m, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,68 (dd,  $J=8,70$ , 0,31 Hz, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 2 H). MS (ESI+)  $m/z$  400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 39

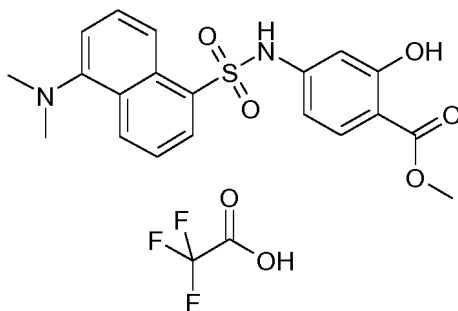
25 **2-Hidroxi-4-[(naftalen-2-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo**



5 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,3 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 2-naftenosulfonilo (11,3 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (12,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,85 (s, 3 H) 6,68 (dd, *J*=8,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,75 (dd, *J*=2,21, 0,31 Hz, 1 H) 7,62 (ddd, *J*=8,09, 6,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,72, 0,31 Hz, 1 H) 7,66 (ddd, *J*=8,09, 6,89, 1,40 Hz, 1 H) 7,82 (dd, *J*=8,73, 1,93 Hz, 1 H) 7,92 - 7,95 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=8,73 Hz, 1 H) 8,01 - 8,04 (m, 1 H) 8,46 - 8,48 (m, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 358 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

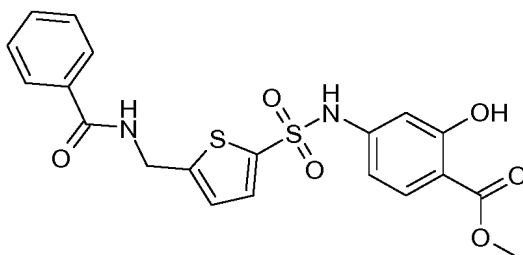
##### 4-([5-(Dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonylamino)-2-hidroxi benzoato trifluoroacetato de metilo



10 Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (8,3 mg, 0,050 mmol), cloruro de 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfonilo (13,5 mg, 0,050 mmol) y piridina (8 μl, 0,100 mmol) en MeCN (400 μl) se calentó a 60 °C durante 5 h. Debido a la baja solubilidad de los reactivos, se añadió MeCN (400 μl) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Se añadió una segunda porción de cloruro de 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfonilo (13,6 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 24 h más. Después de 2 días, se añadió más cantidad de cloruro de 5-dimetilaminonaftaleno-1-sulfonilo (6,7 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente obtenida se diluyó con DMSO/MeOH/agua. Se añadió TFA (50 μl) y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 42 % (10,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,95 (s, 6 H) 3,84 (s, 3 H) 6,57 (dd, *J*=8,77, 2,21 Hz, 1 H) 6,61 (dd, *J*=2,21, 0,30 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=8,77, 0,30 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,54, 7,40 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,54, 7,70 Hz, 1 H) 8,36 (dd, *J*=7,40, 1,04 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 8,53 (dt, *J*=8,54, 1,04 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 401 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

##### 2-Hidroxi-4-([5-([fenilcarbonil]amino)metil]tiofeno-2-il)sulfonylamino}benzoato de metilo

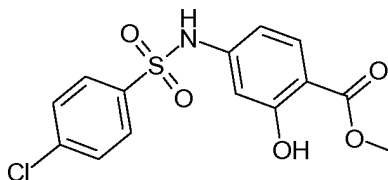


25 El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,3 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 5-[(benzoylamino)metil]tiofeno-2-sulfonilo (16,3 mg, 0,052 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7, con un volumen de reacción modificado de 800 μl. El compuesto del título se obtuvo con un

rendimiento del 61 % (13,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,89 (s, 3 H) 4,69 (d,  $J=0,90$  Hz, 2 H) 6,69 (dd,  $J=8,71, 2,19$  Hz, 1 H) 6,74 (dd,  $J=2,19, 0,29$  Hz, 1 H) 7,01 (dt,  $J=3,83, 0,90$  Hz, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 (d,  $J=3,83$  Hz, 1 H) 7,53 - 7,57 (m, 1 H) 7,69 (dd,  $J=8,71, 0,29$  Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H). MS (ESI+)  $m/z$  447  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 42

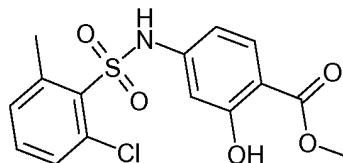
##### 5 4-[[4-Clorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (11,6 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 68 % (11,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,61 (dd,  $J=8,67, 2,26$  Hz, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 2 H) 7,71 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 7,78 - 7,82 (m, 2 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 43

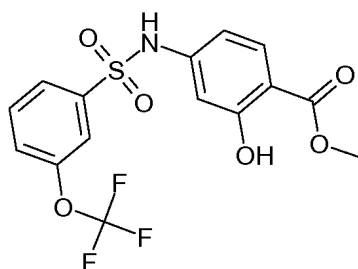
##### 15 4-[[2-Cloro-6-metilfenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo (11,3 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 30 % (5,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,73 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,64 (dd,  $J=8,67, 2,20$  Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,17 - 7,20 (m, 1 H) 7,29 (t,  $J=7,81$  Hz, 1 H) 7,34 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 (s a, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 44

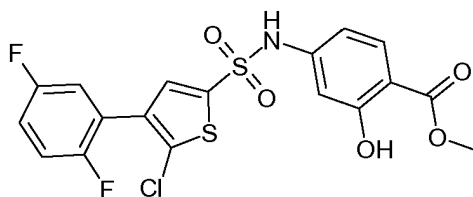
##### 2-Hidroxi-4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (13,0 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (12,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,63 (dd,  $J=8,54, 2,20$  Hz, 1 H) 6,65 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,40 - 7,44 (m, 1 H) 7,54 (dd,  $J=8,27, 7,92$  Hz, 1 H) 7,71 (s a, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 7,80 (ddd,  $J=7,92, 1,71, 0,98$  Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  392  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 45

##### 30 4-[[5-Cloro-4-(2,5-difluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



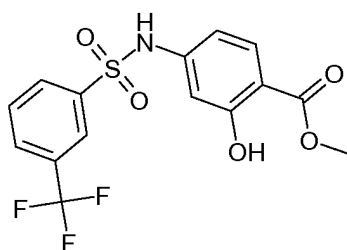
Una solución de 3-bromo-2-clorotiofeno (2,43 g, 12,3 mmol), ácido 2,5-difluorofenilborónico (2,91 g, 18,4 mmol), DIPEA (4,8 g, 37 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mg, 0,37 mmol) se agitó en dioxano (100 ml) y agua (10 ml) a 80 °C durante dos días. Se añadió tolueno (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaOH 1 M, HCl 1 M y salmuera, se secó y se concentró para dar un aceite de color pardo. El aceite de color pardo se purificó por destilación (dos veces) en un aparato Kugelrohr a 120 °C y ~10 mbar dando como resultado 0,73 g (26 %) del intermedio 2-cloro-3-(2,5-difluorofenil)tiofeno. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,01 - 7,23 (m, 5 H).

Una solución de 2-cloro-3-(2,5-difluorofenil)tiofeno (0,73 g, 3,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se enfrió sobre hielo. Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,37 g, 3,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) durante 1 h. La reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro. El aceite se disolvió en heptano (50 ml) y se almacenó en el frigorífico durante 3 días. Precipitó un alquitrán de color negro. La solución se decantó y se concentró para dar el intermedio cloruro de 5-cloro-4-(2,5-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonyl en forma de un aceite de color pardo claro (0,87 g, 21 % en dos etapas). MS (ESI+) *m/z* 293 [M-Cl]<sup>+</sup>.

El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 5-cloro-4-(2,5-difluorofenil)tiofeno-2-sulfonyl (16,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 47 % (10,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,71 (dd, *J*=8,67, 2,32 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 3 H) 7,58 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 460 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 46

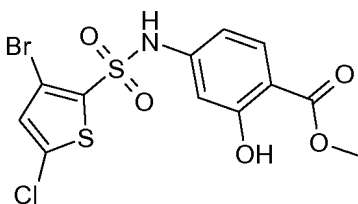
### 2-Hidroxi-4-([3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl)amino)benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y 3-trifluorometilbencenosulfocloruro (12,2 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 76 % (14,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,64 (dd, *J*=8,54, 2,32 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,64 (t, *J*=7,87 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,06 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 376 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 47

### 4-([3-Bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo

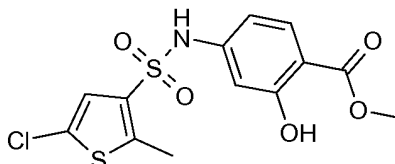


El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-bromo-5-clorotiofeno-2-sulfonyl (15,0 mg, 0,051 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 37 % (8,0 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3

H) 6,72 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,35 (s a, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 48

##### 4-[[5-Cloro-2-metil-3-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo



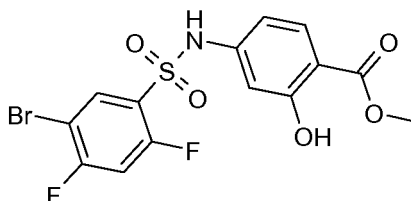
5

El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 5-cloro-2-metil-tiofeno-3-sulfonilo (11,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 17 % (3,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,58 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,61 (dd,  $J=8,60$ , 2,26 Hz, 1 H) 6,65 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,81 (s a, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,60$  Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  362  $[M+H]^+$ .

10

#### Ejemplo 49

##### 4-[[5-Bromo-2,4-difluorofenil]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo

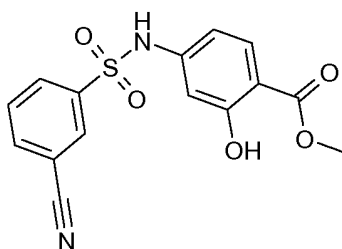


El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,5 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 5-bromo-2,4-difluorobencenosulfonilo (14,5 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (14,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,65 (dd,  $J=8,60$ , 2,23 Hz, 1 H) 6,68 (d,  $J=2,23$  Hz, 1 H) 7,00 (dd,  $J=9,52$ , 7,69 Hz, 1 H) 7,06 (s a, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,60$  Hz, 1 H) 8,15 (t,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  422  $[M+H]^+$ .

15

#### Ejemplo 50

##### 4-[[3-Cianofenil]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo



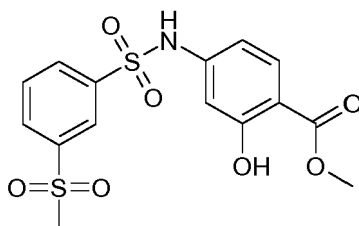
20

El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (9,1 mg, 0,054 mmol) y cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (10,4 mg, 0,052 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 64 % (11,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,92 (s, 3 H) 6,64 (dd,  $J=8,35$ , 2,25 Hz, 1 H) 6,66 (dd,  $J=2,25$ , 0,60 Hz, 1 H) 7,06 (s a, 1 H) 7,64 (ddd,  $J=8,04$ , 7,77, 0,55 Hz, 1 H) 7,74 (dd,  $J=8,35$ , 0,60 Hz, 1 H) 7,85 (ddd,  $J=7,77$ , 1,59, 1,16 Hz, 1 H) 8,08 (ddd,  $J=8,04$ , 1,89, 1,16 Hz, 1 H) 8,15 (ddd,  $J=1,89$ , 1,59, 0,55 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  333  $[M+H]^+$ .

25

#### Ejemplo 51

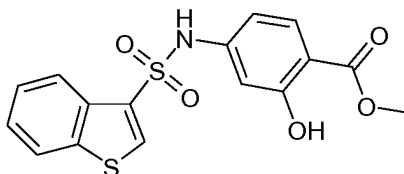
##### 2-Hidroxi-4-([3-(metilsulfonil)fenil]sulfonil)amino)benzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (8,4 mg, 0,050 mmol) y cloruro de 3-metilsulfonyl)benzenosulfonilo (12,8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (11,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,13 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,69 (dd, *J*=8,70, 2,21 Hz, 1 H) 6,72 (dd, *J*=2,21, 0,42 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=8,70, 0,42 Hz, 1 H) 7,81 (td, *J*=7,85, 0,55 Hz, 1 H) 8,16 (ddd, *J*=7,85, 1,83, 1,07 Hz, 1 H) 8,18 (ddd, *J*=7,85, 1,83, 1,07 Hz, 1 H) 8,38 (td, *J*=1,83, 0,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52

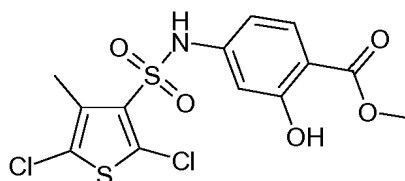
#### 4-[(1-Benzotien-3-ilsulfonyl)amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (10 mg, 0,060 mmol), cloruro de 1-benzotieno-3-sulfonyl (11,5 mg, 0,049 mmol) y piridina (50 μl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 53 % (11,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,64 (dd, *J*=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,46 (ddd, *J*=8,20, 7,10, 1,20 Hz, 1 H) 7,52 (ddd, *J*=8,10, 7,10, 1,20 Hz, 1 H) 7,63 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,95 (ddd, *J*=8,10, 1,20, 0,75 Hz, 1 H) 8,25 (ddd, *J*=8,20, 1,20, 0,75 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 364 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 53, Procedimiento General 5

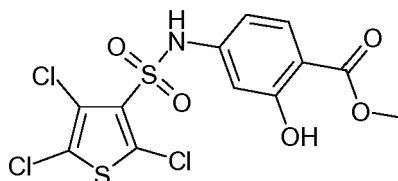
#### 4-[(2,5-Dicloro-4-metil-3-tienil)sulfonyl]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo



Se añadió ácido clorosulfónico (52 μl, 0,77 mmol) a una solución de 2,5-dicloro-3-metiltiofeno (125 mg, 0,75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente se añadió otra porción de ácido clorosulfónico (52 μl, 0,77 mmol). Se observó una conversión completa en el ácido sulfónico intermedio después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche.

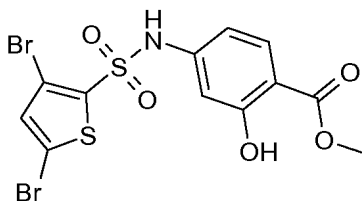
Se añadió ácido clorosulfónico (100 μl, 1,55 mmol) a la mezcla de reacción, que después se calentó a 50 °C durante 3 h seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó. La eliminación de los disolventes dio el cloruro de 2,5-dicloro-4-metiltiofeno-3-sulfonyl en forma de un aceite oscuro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (119 mg).

Una mezcla de 4-aminosalicilato de metilo (10 mg, 0,060 mmol), el cloruro de 2,5-dicloro-4-metiltiofeno-3-sulfonyl preformado (13 mg, 0,049 mmol) y piridina (50 μl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 50 °C durante una noche. El disolvente se evaporó, y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 18 % (3,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,63 (dd, *J*=8,67, 2,26 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 396 [M+H]<sup>+</sup>.

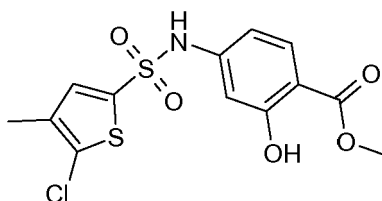
**Ejemplo 54****2-Hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoato de metilo**

5 Se preparó cloruro de 2,4,5-Triclorotiofeno-3-sulfonilo a partir de 2,3,5-triclorotiofeno (138 mg, 0,74 mmol) y ácido clorosulfónico (Primera etapa: 2 x 52  $\mu$ l, 2 x 0,77 mmol; segunda etapa: 100  $\mu$ l, 1,55 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 5, descrito en el Ejemplo 53. Se obtuvo cloruro de 2,4,5-triclorotiofeno-3-sulfonilo en forma de un aceite oscuro (165 mg).

10 El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar el cloruro de 2,4,5-triclorotiofeno-3-sulfonilo preformado (14 mg, 0,049 mmol) con 4-aminosalicilato de metilo (10 mg, 0,060 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 5, descrito en el Ejemplo 53. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 16 % (3,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 55, Procedimiento General 6****4-[[[(3,5-Dibromotiofeno-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**

15 Una solución de 2,4-dibromotiofeno (24 mg, 0,100 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,5 ml) se enfrió a  $-20$   $^\circ\text{C}$  y se añadió una solución fría de ácido clorosulfónico (12 mg, 0,100 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml). La reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 2 h, después de lo cual se añadió más cantidad de ácido clorosulfónico (35 mg, 0,300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $35$   $^\circ\text{C}$  durante una noche y después se pasó a través de una columna cargada con hidromatriz (3 g) y agua (1 ml). La columna se eluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). El eluato se concentró a sequedad al vacío para dar cloruro de 3,5-dibromotiofeno-2-sulfonilo, que se disolvió en MeCN (0,5 ml) junto con 4-aminosalicilato de metilo (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (15 mg, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a  $60$   $^\circ\text{C}$  durante una noche. El producto en bruto se diluyó con agua/MeCN. Se añadió TFA (50  $\mu$ l) y el producto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 37 % (17,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,92 (s, 3 H) 6,72 (dd,  $J=8,61$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,32 (s a, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  470  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 56****4-[[[(5-Cloro-4-metiltiofeno-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**

30 El intermedio cloruro de 5-cloro-4-metiltiofeno-2-sulfonilo se preparó a partir de 2-cloro-3-metiltiofeno (13,5 mg, 0,20 mmol) y ácido clorosulfónico (47 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6, descrito en el Ejemplo 55. El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar el cloruro de 5-cloro-4-metiltiofeno-2-sulfonilo preformado con 4-aminosalicilato de metilo (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (15 mg, 0,200 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 59 % (21,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,16 (d,  $J=0,40$  Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,67 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,90 (s a, 1 H)

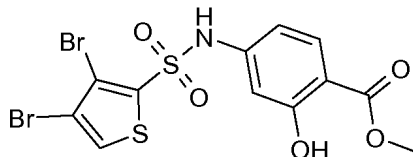
35



7,34 (c,  $J=0,40$  Hz, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  362  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 57

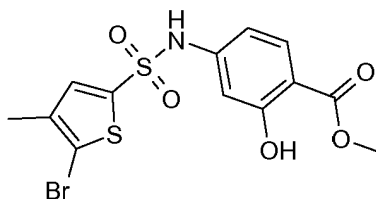
##### 4-[[3,4-Dibromotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



- 5 El intermedio cloruro de 3,4-dibromotiofeno-2-sulfonilo se preparó a partir de 3,4-dibromotiofeno (24 mg, 0,10 mmol) y ácido clorosulfónico (47 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6, descrito en el Ejemplo 55. El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar el cloruro de 3,4-dibromotiofeno-2-sulfonilo preformado con 4-aminosalicilato de metilo (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (15 mg, 0,200 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 13 % (5,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3:\text{DMSO}-d_6$  6:1)  $\delta$  ppm 3,58 (s, 3 H) 6,45 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,51 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,36 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  470  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 58

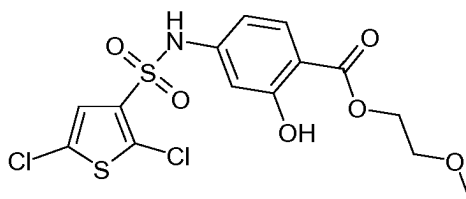
##### 4-[[5-Bromo-4-metiltiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



- 15 El intermedio cloruro de 5-bromo-4-metiltiofeno-2-sulfonilo se preparó a partir de 2-bromo-3-metiltiofeno (17,5 mg, 0,10 mmol) y ácido clorosulfónico (47 mg, 0,40 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6, descrito en el Ejemplo 55. El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar el cloruro de 5-bromo-4-metiltiofeno-2-sulfonilo preformado con 4-aminosalicilato de metilo (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (15 mg, 0,200 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 6. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 44 % (17,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,16 (d,  $J=0,43$  Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,67 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,32 (c,  $J=0,43$  Hz, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  406  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 59, Procedimiento General 7

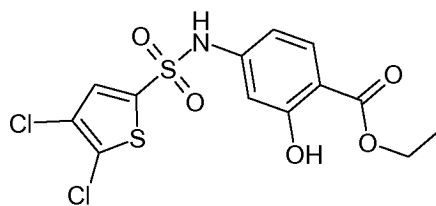
##### 4-[[2,5-Dicloro-3-tienil)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



- 25 Una mezcla de reacción que contenía ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 6), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y después se añadió 2-metoxietanol (7,6 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con TFA y se diluyó con MeCN/MeOH/agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (14 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$  6:1)  $\delta$  ppm 3,29 (s, 3 H) 3,61 - 3,65 (m, 2 H) 4,36 - 4,41 (m, 2 H) 6,70 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,74 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,71 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 60, Procedimiento General 8

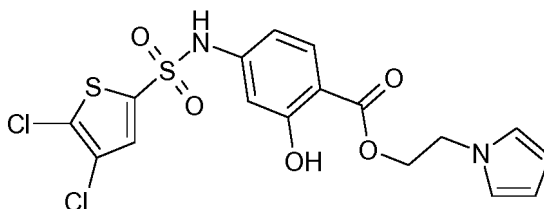
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de etilo



Una mezcla de reacción que contenía ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se añadió EtOH (50  $\mu$ l, 0,858 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante una noche, después se acidificó con TFA y se diluyó con MeCN/MeOH/agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (13,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,40 (t,  $J=7,14$  Hz, 3 H) 4,39 (c,  $J=7,14$  Hz, 2 H) 6,69 (dd,  $J=8,61, 2,26$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 61

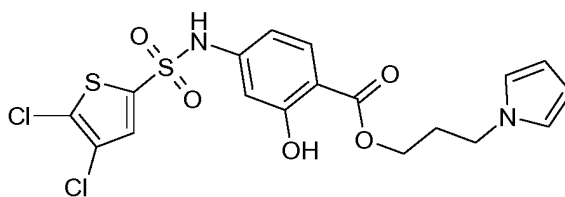
##### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de 2-(1*H*-pirrol-1-il)etilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (32,5 mg, 0,200 mmol), piridina (16 mg, 0,200 mmol) y 2-hidroxiethylpirrol (22,4 mg, 0,200 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (13,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 4,28 (t,  $J=5,34$  Hz, 2 H) 4,54 (t,  $J=5,34$  Hz, 2 H) 6,05 (t,  $J=2,14$  Hz, 2 H) 6,71 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,74 (t,  $J=2,14$  Hz, 2 H) 6,76 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 62

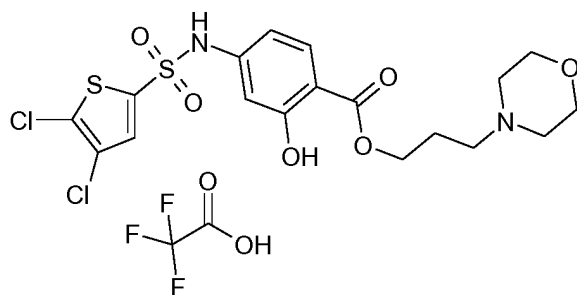
##### 20 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de 3-(1*H*-pirrol-1-il)propilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (32,5 mg, 0,200 mmol), piridina (16 mg, 0,200 mmol) y 1-(3-hidroxipropil)pirrol (25,7 mg, 0,205 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (15,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,16 - 2,24 (m, 2 H) 4,08 (t,  $J=6,64$  Hz, 2 H) 4,26 (t,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 6,03 (t,  $J=2,14$  Hz, 2 H) 6,69 (t,  $J=2,14$  Hz, 2 H) 6,74 (dd,  $J=8,69, 2,21$  Hz, 1 H) 6,77 (dd,  $J=2,21, 0,31$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,77 (dd,  $J=8,70, 0,31$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 63

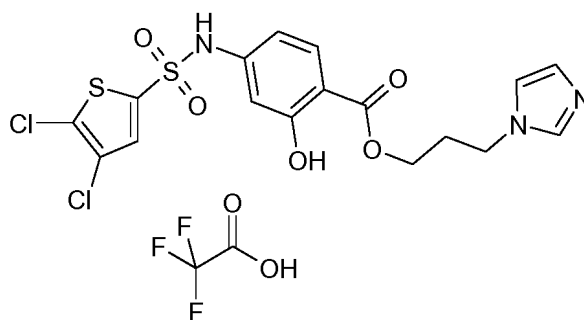
##### 30 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxi benzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (32,5 mg, 0,200 mmol), piridina (16 mg, 0,200 mmol) y 4-(3-hidroxi propil)morfolina (29,1 mg, 0,200 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 50 % (15,3 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,20 - 2,27 (m, 2 H) 3,32 (m a, 2 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 3,47 (m a, 2 H) 3,79 (m a, 2 H) 4,04 (m a, 2 H) 4,46 (t,  $J=6,03$  Hz, 2 H) 6,76 - 6,79 (m, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,82 - 7,85 (m, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 64

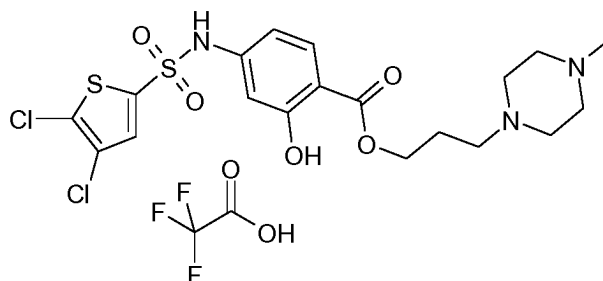
##### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato trifluoroacetato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxi benzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (32,5 mg, 0,200 mmol), piridina (16 mg, 0,200 mmol) y 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-ol (25,9 mg, 0,205 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 68 % (20,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,36 - 2,43 (m, 2 H) 4,43 (t,  $J=5,85$  Hz, 2 H) 4,44 (t,  $J=7,02$  Hz, 2 H) 6,75 - 6,78 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 7,56 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 7,72 (t,  $J=1,64$  Hz, 1 H) 7,72 - 7,75 (m, 1 H) 8,99 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  476  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

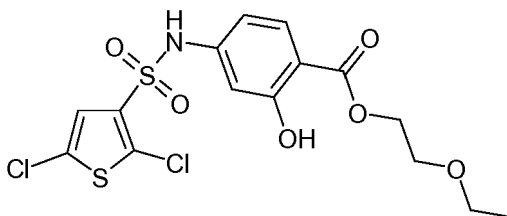
#### Ejemplo 65

##### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxi benzoato trifluoroacetato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo

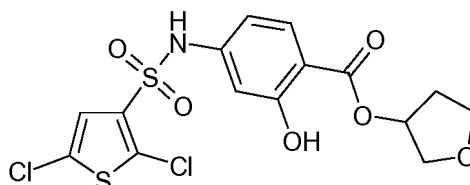


20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxi benzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7), 1,1'-carbonildiimidazol (32,5 mg, 0,200 mmol), piridina (16 mg, 0,200 mmol) y 1-(3-hidroxi propil)-4-metilpiperazina (32,6 mg, 0,206 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 47 % (14,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,99 - 2,06 (m, 2 H) 2,50 - 3,25 (m a, 4 H) 2,74 (t,  $J=7,02$  Hz, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 3,21 (m a, 4 H) 4,43 (t,  $J=6,33$  Hz, 2 H) 6,76 (dd,  $J=8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 6,77 (dd,  $J=2,14, 0,31$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,80 (dd,  $J=8,54, 0,31$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

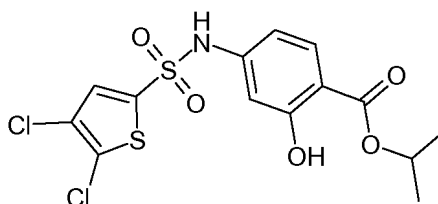
25

**Ejemplo 66****4-[[2,5-Dicloro-3-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de 2-etoxietilo**

5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 6) y 2-etoxietanol (8 mg, 0,105 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 15 % (3,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (t, J=7,08 Hz, 3 H) 3,58 (c, J=7,00 Hz, 2 H) 3,73 - 3,78 (m, 2 H) 4,44 - 4,49 (m, 2 H) 6,67 (dd, J=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,81 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>.

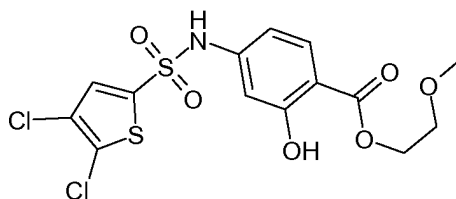
**10 Ejemplo 67****4-[[2,5-Dicloro-3-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de tetrahidrofuran-3-ilo**

15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 6) y 3-hidroxitetrahidrofurano (9 mg, 0,102 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 64 % (14,0 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,01 - 2,09 (m, 1 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 3,75 (td, J=8,30, 4,52 Hz, 1 H) 3,80 - 3,88 (m, 2 H) 3,86 (dd, J=10,50, 4,27 Hz, 1 H) 5,43 - 5,47 (m, 1 H) 6,69 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,71 (d, J=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 68****20 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de isopropilo**

25 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 2-propanol (50 µl, 0,654 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 80 % (16,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,38 (d, J=6,23 Hz, 6 H) 5,27 (spt, J=6,27 Hz, 1 H) 6,67 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,95 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,79 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 11,10 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>.

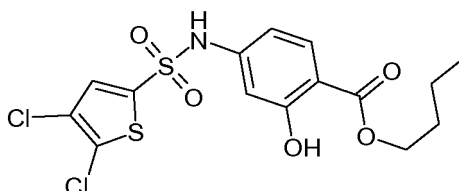
**Ejemplo 69****4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de 2-metoxietilo**



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 2-metoxietanol (50  $\mu$ l, 0,634 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 68 % (14,6 mg).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,42 (s, 3 H) 3,70 - 3,74 (m, 2 H) 4,47 - 4,50 (m, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,67$ , 2,32 Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J=2,32$  Hz, 1 H) 6,91 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 70

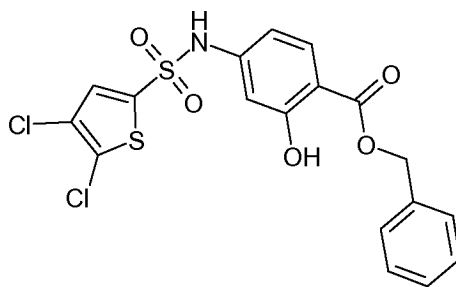
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de butilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 1-butanol (50  $\mu$ l, 0,546 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (12,8 mg).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,98 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,43 - 1,51 (m, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 2 H) 4,34 (t,  $J=6,65$  Hz, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,61$ , 2,26 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,87 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  424  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 71

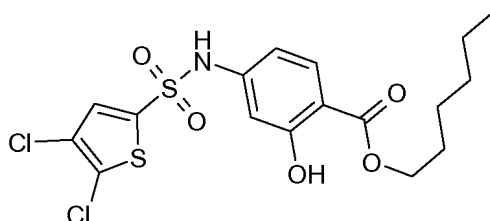
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de bencilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y alcohol bencílico (50  $\mu$ l, 0,483 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 55 % (12,7 mg).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,37 (s, 2 H) 6,67 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,03 (s a, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 5 H) 7,42 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  458  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 72

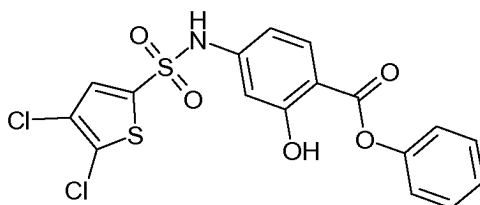
25 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de hexilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 1-hexanol (50  $\mu$ l, 0,398 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 71 % (16,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 0,94 (m, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 4 H) 1,38 - 1,47 (m, 2 H) 1,72 - 1,80 (m, 2 H) 4,32 (t,  $J=6,71$  Hz, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,61, 2,26$  Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,87 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 73

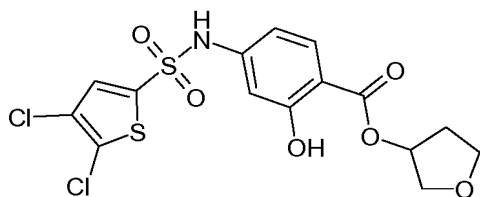
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de fenilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y fenol (50  $\mu$ l, 0,568 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 75 % (16,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,78 (dd,  $J=8,67, 2,20$  Hz, 1 H) 6,81 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 2 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,33 (s a, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 8,03 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 74

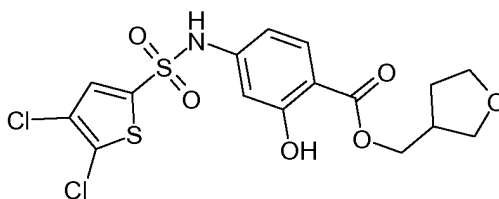
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 3-hidroxitetrahidrofurano (50  $\mu$ l, 0,619 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 78 % (17,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,12 - 2,19 (m, 1 H) 2,25 - 2,34 (m, 1 H) 3,92 (td,  $J=8,48, 4,39$  Hz, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 3 H) 5,55 (dddd,  $J=6,27, 4,27, 2,01, 1,89$  Hz, 1 H) 6,68 (dd,  $J=8,67, 2,32$  Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,32$  Hz, 1 H) 7,14 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  438  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 25 Ejemplo 75

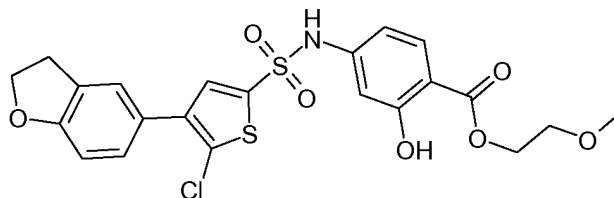
##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilmetilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y tetrahidro-3-furanmetanol (50  $\mu$ l, 0,519 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (16,3 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,72 (dddd,  $J=12,68, 7,95, 6,95, 5,83$  Hz, 1 H) 2,12 (dddd,  $J=12,68, 8,40, 7,73, 5,44$  Hz, 1 H) 2,67 - 2,77 (m, 1 H) 3,68 (dd,  $J=8,97, 5,25$  Hz, 1 H) 3,79 (ddd,  $J=8,58, 7,73, 6,95$  Hz, 1 H) 3,89 (dd,  $J=8,97, 7,07$  Hz, 1 H) 3,92 (ddd,  $J=8,58, 7,95, 5,44$  Hz, 1 H) 4,25 (dd,  $J=10,86, 7,81$  Hz, 1 H) 4,34 (dd,  $J=10,86, 6,47$  Hz, 1 H) 6,69 (dd,  $J=8,67, 2,26$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 7,09 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  452  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Ejemplo 76

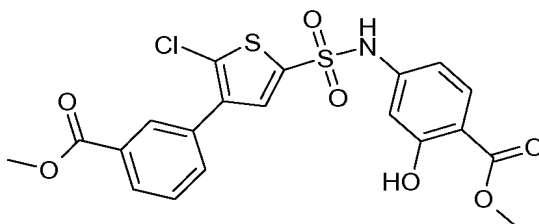
##### 4-[[5-Cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (13 mg, 0,022 mmol) (Intermedio 2), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), piridina (8 mg, 0,100 mmol) y 2-metoxietanol (50  $\mu$ l, 0,63 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60, usando 0,5 ml de MeCN. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 91 % (10 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,25 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 3,69 - 3,73 (m, 2 H) 4,45 - 4,49 (m, 2 H) 4,62 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 6,71 (dd,  $J=8,67, 2,32$  Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,32$  Hz, 1 H) 6,83 (d,  $J=8,30$  Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,82 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 77

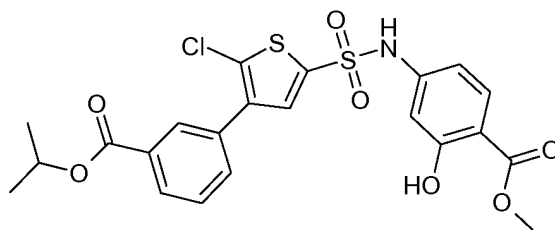
##### 4-[[5-Cloro-4-[3-(metoxicarbonil)fenil]tiofen-2-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]tiofen-3-il)benzoico (14 mg, 0,030 mmol) (Intermedio 13), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), piridina (8 mg, 0,100 mmol) y MeOH (100  $\mu$ l, 2,49 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (10,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,92 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,72 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 6,99 (s a, 1 H) 7,52 (td,  $J=7,77, 0,57$  Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,67 (ddd,  $J=7,77, 1,90, 1,21$  Hz, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=7,77, 1,67, 1,21$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 30 Ejemplo 78

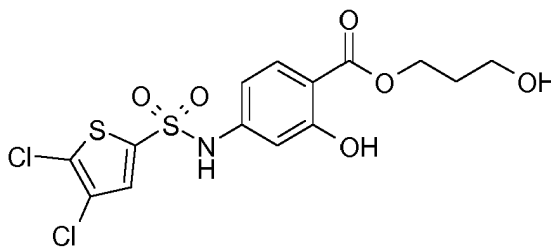
##### 4-[[5-Cloro-4-[3-[(1-metiletoksi)carbonil]fenil]tiofen-2-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]tiofen-3-il)benzoico (14 mg, 0,030 mmol) (Intermedio 13), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), piridina (8 mg, 0,100 mmol) y 2-propanol (100  $\mu$ l, 1,31 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 42 % (6,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,38 (d,  $J=6,26$  Hz, 6 H) 3,92 (s, 3 H) 5,27 (spt,  $J=6,26$  Hz, 1 H) 6,72 (dd,  $J=8,62, 2,25$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,25$  Hz, 1 H) 7,02 (s a, 1 H) 7,51 (td,  $J=7,77, 0,55$  Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,65 (ddd,  $J=7,77, 1,90, 1,18$  Hz, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,62$  Hz, 1 H) 8,06 (ddd-,  $J=7,77, 1,65, 1,18$  Hz, 1 H) 8,11 (ddd,  $J=1,90, 1,65, 0,55$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  510  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 79

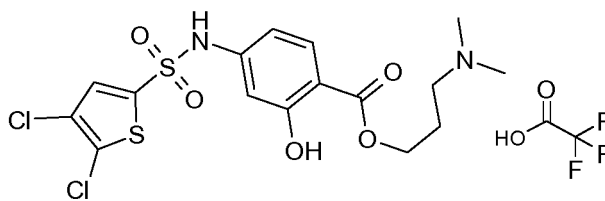
10 **4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de 3-hidroxi propilo**



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 1-propanodiol (158 mg, 2,1 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 59 % (12 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,03 (quin,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 3,80 (t,  $J=5,95$  Hz, 2 H) 4,52 (t,  $J=6,26$  Hz, 2 H) 6,69 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 80

**4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato trifluoroacetato de 3-(dimetilamino)propilo**

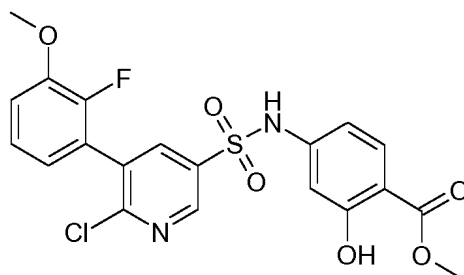


20 Se preparó una solución de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoico (Intermedio 7) (18 mg, 0,050 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) en 700  $\mu$ l de MeCN. Después de 30 minutos, se añadió 3-dimetilamino-1-propanol (50  $\mu$ l, exceso). La reacción se agitó a 50  $^\circ\text{C}$  durante una noche. La reacción se acidificó mediante la adición de TFA, se diluyó con agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 56 % (15,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,26 - 2,35 (m, 2 H) 2,87 (s, 6 H) 3,15 - 3,23 (m, 2 H) 4,42 (t,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,67, 2,26$  Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,56 (s a, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 10,71 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 81

**4-[[6-Cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo**

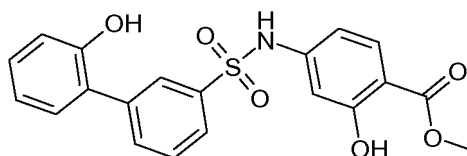




Una mezcla de 4-[[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 8) (21,1 mg, 0,050 mmol), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (9,7 mg, 0,055 mmol), DIPEA (35  $\mu$ l, 0,200 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 0,002 mmol) en dioxano acuoso (1 ml, 9:1 de dioxano/agua) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 día. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de TFA (50  $\mu$ l). Después de dejarse sedimentar durante una noche la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Sistema básico 2) para dar el compuesto del título con un rendimiento del 7 % (1,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,93 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,65 (dd, *J*=8,68, 2,25 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 6,82 (ddd, *J*=7,76, 6,08, 1,57 Hz, 1 H) 6,93 (s a, 1 H) 7,09 (td, *J*=8,12, 1,57 Hz, 1 H) 7,18 (ddd, *J*=8,12, 7,76, 1,45 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,68 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 10,89 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 467 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 82, Procedimiento General 9

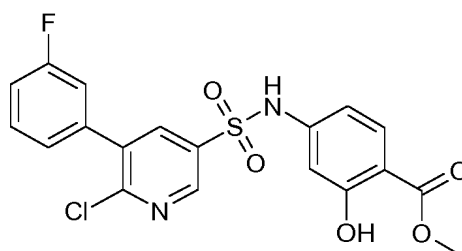
#### 2-Hidroxi-4-[[2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonyl]amino}benzoato de metilo



Una mezcla de 4-[[3-bromofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (12,1 mg, 0,055 mmol), DIPEA (26 mg, 0,200 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mg, 0,002 mmol) en dioxano acuoso (0,8 ml, 9:1 de dioxano/agua) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 día. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de TFA (50  $\mu$ l). La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con MeOH/MeCN/agua y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 82 % (16,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 5,22 (s a, 1 H) 6,64 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,01 (ddd, *J*=7,69, 7,50, 0,55 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,23 (dd, *J*=7,69, 1,59 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, *J*=8,09, 7,50, 1,59 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=7,98, 7,74 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,73 (ddd, *J*=7,74, 1,40, 1,19 Hz, 1 H) 7,85 (ddd, *J*=7,98, 1,89, 1,19 Hz, 1 H) 8,11 (dd, *J*=1,89, 1,40 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 400 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 83

#### 4-[[6-Cloro-5-(3-fluorofenil)piridin-3-il]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo

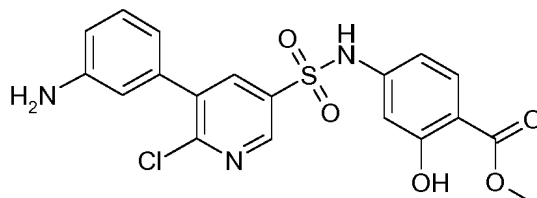


El producto se preparó a partir de 4-[[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 8) (21,1 mg, 0,050 mmol) y ácido 3-fluorobencenoborónico (7,7 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 29 % (6,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,93 (s, 3 H) 6,67 (dd, *J*=8,66, 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,97 (s a, 1 H) 7,09 (ddd, *J*=9,28, 2,55, 1,68 Hz, 1 H) 7,16 (ddd, *J*=7,68, 1,68, 0,98 Hz, 1 H) 7,17 (tdd, *J*=8,45, 2,55,

0,98 Hz, 1 H) 7,45 (ddd,  $J=8,45, 7,68, 5,80$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,82 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  437  $[M+H]^+$ .

#### Ejemplo 84

##### 4-([5-(3-Aminofenil)-6-cloropiridin-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



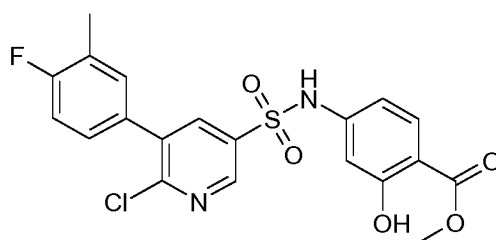
5

El producto se preparó a partir de 4-[[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 8) (21,1 mg, 0,050 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (12 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 43 % (9,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,72 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 7,14 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,18 (m, 1 H) 7,21 (ddd,  $J=8,12, 2,21, 0,75$  Hz, 1 H) 7,48 (dd,  $J=8,12, 7,70$  Hz, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 8,13 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,80 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  434  $[M+H]^+$ .

10

#### Ejemplo 85

##### 4-([6-Cloro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



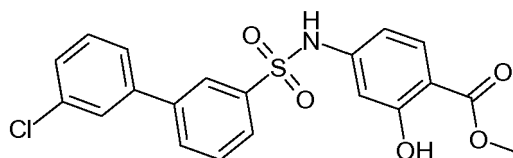
El producto se preparó a partir de 4-[[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 8) (21,1 mg, 0,050 mmol) y ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico (8,5 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 38 % (8,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,33 (d,  $J=1,91$  Hz, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,67 (dd,  $J=8,65, 2,26$  Hz, 1 H) 6,71 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 7,03 (s a, 1 H) 7,10 (dd,  $J=9,20, 8,30$  Hz, 1 H) 7,16 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 (dddd,  $J=8,30, 4,76, 2,44, 0,59$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,65$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J=2,48$  Hz, 1 H) 8,79 (d,  $J=2,48$  Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  451  $[M+H]^+$ .

15

20

#### Ejemplo 86

##### 4-([3'-Clorobifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



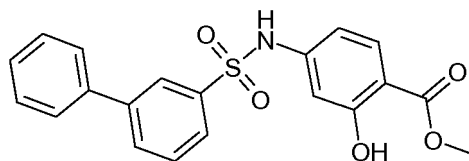
El producto se preparó a partir de 4-[[3-bromofenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (8,6 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (15 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd,  $J=8,61, 2,20$  Hz, 1 H) 6,70 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,98 (s a, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 3 H) 7,47 - 7,49 (m, 1 H) 7,56 (td,  $J=7,82, 0,47$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,61$  Hz, 1 H) 7,74 (ddd,  $J=7,82, 1,86, 1,07$  Hz, 1 H) 7,86 (ddd,  $J=7,82, 1,91, 1,04$  Hz, 1 H) 8,03 (ddd,  $J=1,91, 1,86, 0,47$  Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  418  $[M+H]^+$ .

25

30

#### Ejemplo 87

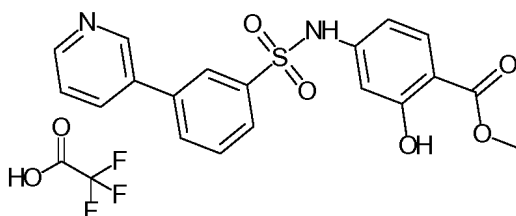
##### 4-([Bifenil-3-ilsulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido fenilborónico (6,7 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89 (s, 3 H) 6,65 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H) 7,52 - 7,55 (m, 2 H) 7,55 (ddd, *J*=7,87, 7,78, 0,46 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,78 (ddd, *J*=7,78, 1,74, 1,10 Hz, 1 H) 7,83 (ddd, *J*=7,87, 1,89, 1,10 Hz, 1 H) 8,09 (ddd, *J*=1,89, 1,74, 0,46 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 384 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 88

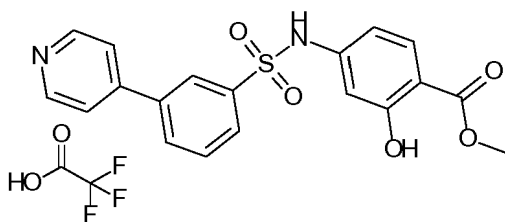
10 **2-Hidroxi-4-[[3-(3-piridin-3-ilfenil)sulfonyl]amino]benzoato trifluoroacetato de metilo**



15 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (6,8 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,68 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,43 (ddd, *J*=7,95, 4,87, 0,80 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=7,90, 7,80 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,78 (ddd, *J*=7,80, 1,83, 1,07 Hz, 1 H) 7,86 (ddd, *J*=7,95, 2,40, 1,60 Hz, 1 H) 7,91 (ddd, *J*=7,90, 1,90, 1,07 Hz, 1 H) 8,07 (dd, *J*=1,90, 1,83 Hz, 1 H) 8,67 (dd, *J*=4,87, 1,60 Hz, 1 H) 8,81 (dd, *J*=2,40, 0,80 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 89

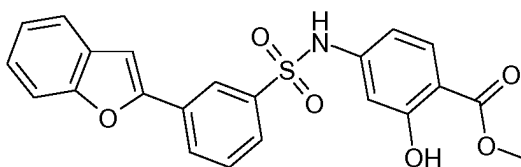
20 **2-Hidroxi-4-[[3-(3-piridin-4-ilfenil)sulfonyl]amino]benzoato trifluoroacetato de metilo**



25 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (6,8 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 73 % (18 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 6,73 (dd, *J*=2,20, 0,53 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,49, 2,20 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,49, 0,53 Hz, 1 H) 7,70 - 7,73 (m, 2 H) 7,75 (dd, *J*=7,91, 7,81 Hz, 1 H) 7,92 (ddd, *J*=7,91, 1,85, 1,04 Hz, 1 H) 8,08 (ddd, *J*=7,81, 1,85, 1,04 Hz, 1 H) 8,19 (t, *J*=1,85 Hz, 1 H) 8,68 - 8,73 (m, 2 H) 10,55 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 385 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 90

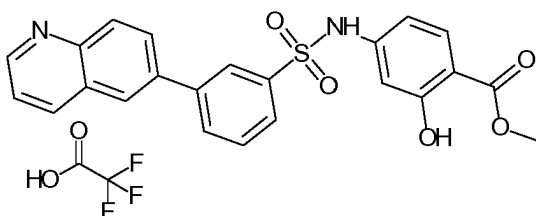
30 **4-[[3-(1-Benzofuran-2-il)fenil]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**



El producto se preparó a partir de 4-[[[(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 1-benzofuran-2-ilborónico (8,9 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,88 (s, 3 H) 6,67 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,11 (d, *J*=0,92 Hz, 1 H) 7,26 (ddd, *J*=7,72, 7,26, 0,98 Hz, 1 H) 7,33 (ddd, *J*=8,21, 7,26, 1,35 Hz, 1 H) 7,53 (dddd, *J*=8,21, 0,98, 0,92, 0,77 Hz, 1 H) 7,55 (t, *J*=7,85 Hz, 1 H) 7,61 (ddd, *J*=7,72, 1,35, 0,77 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, *J*=7,85, 1,88, 1,05 Hz, 1 H) 8,02 (ddd, *J*=7,85, 1,66, 1,05 Hz, 1 H) 8,36 (dd, *J*=1,88, 1,66 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 424 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 91

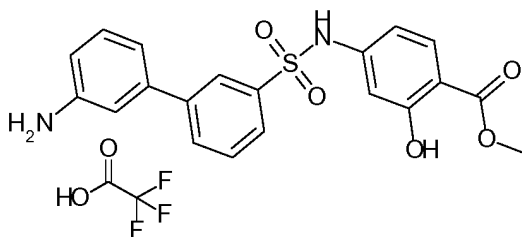
#### 2-Hidroxi-4-[[[(3-quinolin-6-ilfenil)sulfonyl]amino]benzoato trifluoroacetato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-[[[(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (14 mg, 0,055 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 58 % (16 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>:DMSO-*d*<sub>6</sub> 6:1) δ ppm 3,57 (s, 3 H) 6,46 (dd, *J*=8,75, 2,14 Hz, 1 H) 6,55 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J*=8,26, 4,20 Hz, 1 H) 7,32 (t, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,75 Hz, 1 H) 7,59 (ddd, *J*=7,82, 1,86, 1,04 Hz, 1 H) 7,61 (ddd, *J*=7,82, 1,86, 1,04 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=8,76, 2,14 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=8,76 Hz, 1 H) 7,94 (t, *J*=1,86 Hz, 1 H) 7,96 - 8,00 (m, 1 H) 8,64 (dd, *J*=4,20, 1,73 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 435 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 92

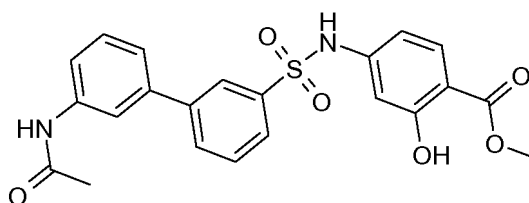
#### 4-[[[(3'-Aminobifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-[[[(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (11 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 80 % (21 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,78 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 6,63 (dd, *J*=8,65, 2,23 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,23 Hz, 1 H) 6,72 (ddd, *J*=7,96, 2,29, 0,92 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,82 (dd, *J*=2,29, 1,72 Hz, 1 H) 6,91 (ddd, *J*=7,65, 1,72, 0,92 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J*=7,96, 7,65 Hz, 1 H) 7,52 (t, *J*=7,86 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,65 Hz, 1 H) 7,74 (ddd, *J*=7,86, 1,86, 1,07 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, *J*=7,86, 1,86, 1,07 Hz, 1 H) 8,04 (t, *J*=1,86 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 399 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 93

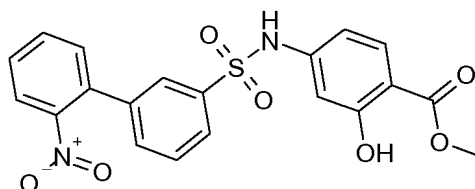
#### 4-[[[(3'-Acetamidobifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



- 5 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 3-acetamidobencenoborónico (9 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 79 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 6,63 (dd, J=8,70, 2,14 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,96 (s a, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,40 (t, J=7,94 Hz, 1 H) 7,53 (t, J= 7,78 Hz, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,68 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=7,78, 1,78, 0,99 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=7,78 Hz, 1 H) 8,07 (t, J=1,78 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 94

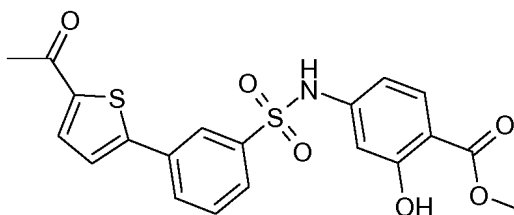
- 10 **2-Hidroxi-4-[[2'-(nitrobifenil-3-il)sulfonyl]amino]benzoato de metilo**



- 15 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 2-nitrobencenoborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 64 % (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,62 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,29 Hz, 1 H) 6,81 (s a, 1 H) 7,36 (dd, J=7,55, 1,40 Hz, 1 H) 7,49 (ddd, J=7,78, 1,82, 1,27 Hz, 1 H) 7,53 (t, J=7,78 Hz, 1 H) 7,56 (ddd, J=8,13, 7,55, 1,40 Hz, 1 H) 7,66 (td, J=7,55, 1,36 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,83 (t, J=1,82 Hz, 1 H) 7,87 (ddd, J=7,78, 1,82, 1,27 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,13, 1,36 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 95

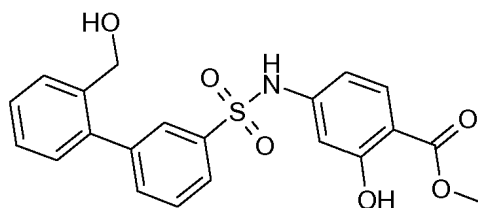
- 20 **4-[[3-(5-Acetil-2-tienil)fenil]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo**



- 25 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 5-acetil-2-tiofenoborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd, J=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,90 (s a, 1 H) 7,36 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 7,54 (t, J=7,88 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,62 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, J=7,88, 1,79, 0,99 Hz, 1 H) 7,83 (ddd, J=7,88, 1,68, 0,99 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=1,79, 1,68 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 432 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 96

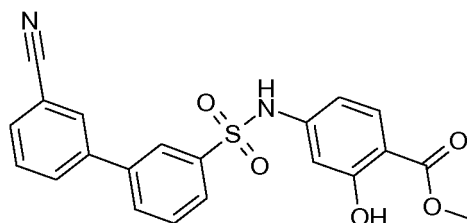
- 30 **2-Hidroxi-4-[[2'-(hidroximetil)bifenil-3-il]sulfonyl]amino]benzoato de metilo**



5 El producto se preparó a partir de 4-[[[3-(bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 2-hidroximetilfenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 83 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,00 (s a, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,45 (s a, 2 H) 6,62 (dd, *J*=8,70, 2,24 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J*=2,24 Hz, 1 H) 7,03 (s a, 1 H) 7,23 (dd, *J*=7,49, 1,35 Hz, 1 H) 7,38 (td, *J*=7,49, 1,35 Hz, 1 H) 7,43 (td, *J*=7,49, 1,35 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=7,86, 7,64 Hz, 1 H) 7,56 (dd, *J*=7,49, 1,35 Hz, 1 H) 7,60 (ddd, *J*=7,64, 1,66, 1,20 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, *J*=7,86, 1,85, 1,20 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=1,85, 1,66 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 396 [M-OH]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 97

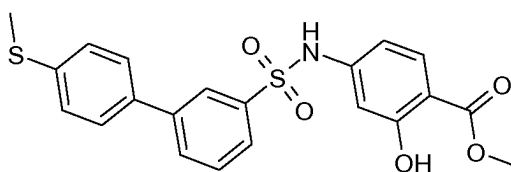
##### 4-[[[3'-Cianobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



15 El producto se preparó a partir de 4-[[[3-(bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 3-cianofenilborónico (7 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 59 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 6,67 (dd, *J*=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 6,90 (s a, 1 H) 7,59 (td, *J*=7,70, 0,61 Hz, 1 H) 7,61 (t, *J*=7,81 Hz, 1 H) 7,70 (ddd, *J*=7,72, 1,50, 1,20 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 3 H) 7,91 (ddd, *J*=7,86, 1,83, 1,11 Hz, 1 H) 8,04 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 409 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 98

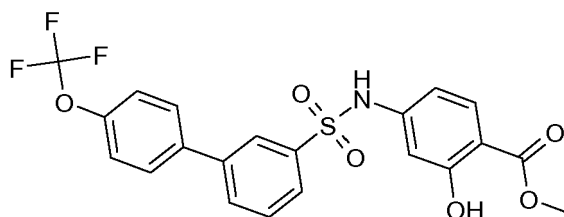
##### 2-Hidroxi-4-[[[4'-(metilsulfanil)bifenil-3-il]sulfonyl]amino]benzoato de metilo



25 El producto se preparó a partir de 4-[[[3-(bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido (4-metiltio)fenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,65 (dd, *J*=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,82 (s a, 1 H) 7,31 - 7,35 (m, 2 H) 7,44 - 7,48 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J*=7,92, 7,82 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,75 (ddd, *J*=7,82, 1,85, 1,06 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, *J*=7,92, 1,85, 1,06 Hz, 1 H) 8,05 (t, *J*=1,85 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 430 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 99

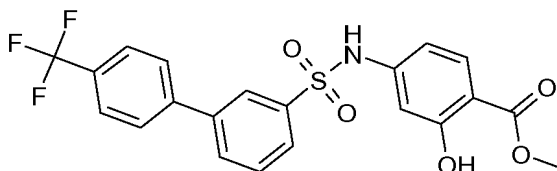
##### 2-Hidroxi-4-[[[4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]sulfonyl]amino]benzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 4-(trifluorometil) bencenoborónico (10 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 73 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,65 (dd, J=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,57 (dd, J=7,89, 7,79 Hz, 1 H) 7,72 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,75 (ddd, J=7,79, 1,83, 1,10 Hz, 1 H) 7,86 (ddd, J=7,89, 1,83, 1,10 Hz, 1 H) 8,05 (t, J=1,83 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 100

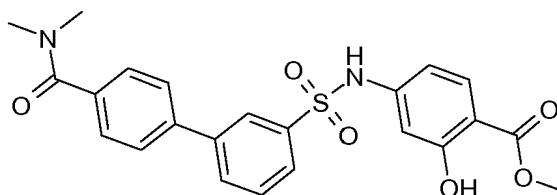
10 **2-Hidroxi-4-([4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonyl)amino)benzoato de metilo**



15 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 4-(trifluorometil) bencenoborónico (9 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd, J=8,70, 2,25 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 6,86 (s a, 1 H) 7,59 (dd, J=7,89, 7,78 Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,72 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,79 (ddd, J=7,78, 1,85, 1,10 Hz, 1 H) 7,89 (ddd, J=7,89, 1,85, 1,10 Hz, 1 H) 8,09 (t, J=1,85 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 101

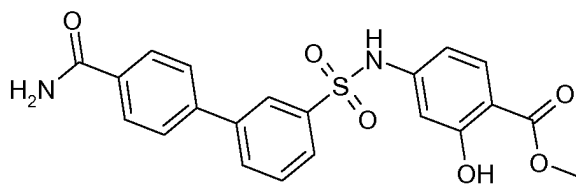
20 **4-([4'-(Dimetilcarbamoyl)bifenil-3-il]sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoato de metilo**



25 El producto se preparó a partir de 4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]amino}-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido [4-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenil]borónico (10 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,03 (s a, 3 H) 3,15 (s a, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,67 (dd, J=8,70, 2,25 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 7,14 (s a, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 7,56 (dd, J=7,90, 7,78 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, J=7,78, 1,85, 1,10 Hz, 1 H) 7,86 (ddd, J=7,90, 1,85, 1,10 Hz, 1 H) 8,07 (t, J=1,85 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 102

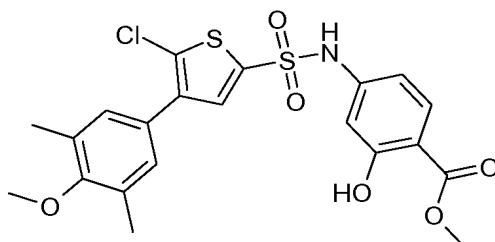
30 **4-([4'-Carbamoylbifenil-3-il]sulfonyl)amino)-2-hidroxi benzoato de metilo**



- El producto se preparó a partir de 4-[[3-(bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 5,70 (s a, 1 H) 6,12 (s a, 1 H) 6,69 (dd, *J*=8,70, 2,21 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,32 (s a, 1 H) 7,58 (dd, *J*=7,89, 7,78 Hz, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,79 (ddd, *J*=7,78, 1,83, 1,07 Hz, 1 H) 7,89 (ddd, *J*=7,89, 1,83, 1,07 Hz, 1 H) 7,88 - 7,91 (m, 2 H) 8,10 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 427 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 103

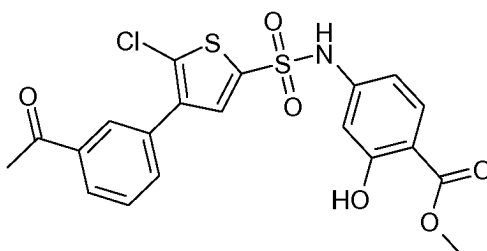
- 10 **4-[[5-Cloro-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)tiofen-2-il]sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo**



- El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 4-metoxi-3,5-dimetilbencenoborónico (9 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 44 % (10,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,31 (s, 6 H) 3,75 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,70 (dd, *J*=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 6,90 (s a, 1 H) 7,11 (s, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 482 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 104

- 15 **4-[[4-(3-Acetilfenil)-5-cloro-2-tienil]sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

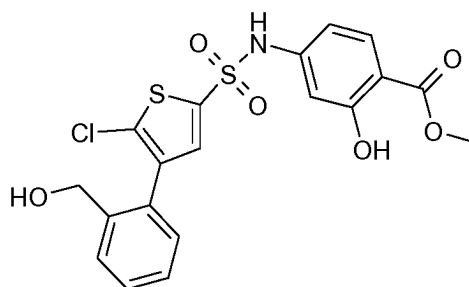


- El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 3-acetilfenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 21 % (4,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,77 (dd, *J*=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,75 (ddd, *J*=7,63, 1,83, 1,22 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 8,03 (ddd, *J*=7,93, 1,83, 1,22 Hz, 1 H) 8,08 (td, *J*=1,83, 0,61 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 466 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 105

- 20 **4-[[5-Cloro-4-[2-(hidroximetil)fenil]tiofen-2-il]sulfonyl]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

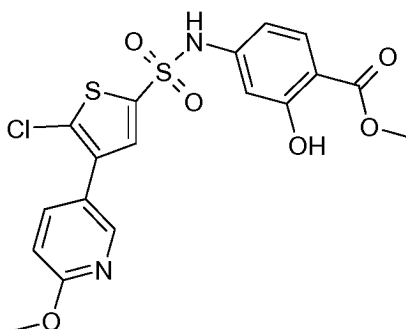




5 El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 2-hidroximetilfenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 52 % (11,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,98 (t, *J*=4,27 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,38 (d, *J*=4,27 Hz, 2 H) 6,66 (dd, *J*=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,24 (dd, *J*=7,55, 1,37 Hz, 1 H) 7,37 (td, *J*=7,55, 1,37 Hz, 1 H) 7,44 (td, *J*=7,55, 1,37 Hz, 1 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,62 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 436 [M-OH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 106

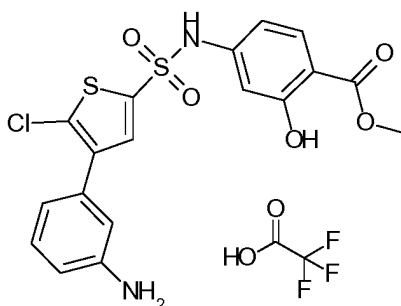
10 **4-[[5-Cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo**



15 El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 6-metoxipiridina-3-borónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto se purificó adicionalmente por TLC preparativa (sílice, EtOAc al 20 % en hexano). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 28 % (6,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,75 (dd, *J*=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,88 (dd, *J*=8,62, 0,72 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J*=8,62, 2,52 Hz, 1 H) 8,28 (dd, *J*=2,52, 0,72 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 455 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 107

20 **4-[[4-(3-Aminofenil)-5-clorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de metilo**

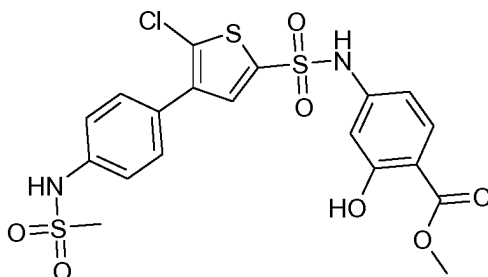


El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (11 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un

rendimiento del 25 % (6,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,90 (s, 3 H) 6,73 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,73 (ddd,  $J=8,08, 2,29, 0,95$  Hz, 1 H) 6,76 (ddd,  $J=7,64, 1,71, 0,95$  Hz, 1 H) 6,79 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,83 (ddd,  $J=2,29, 1,71, 0,45$  Hz, 1 H) 7,15 (ddd,  $J=8,08, 7,64, 0,45$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 108

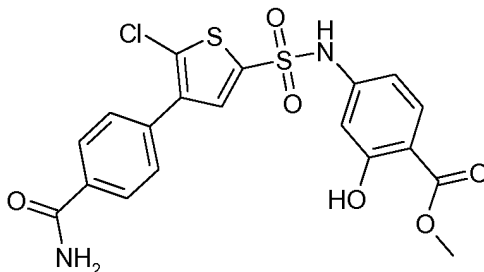
##### 4-[[5-Cloro-4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}tiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y pinacol éster del ácido 4-metanosulfonilaminofenilborónico (15 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 6 % (1,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,00 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,74 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,80 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,48 - 7,51 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  517  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 109

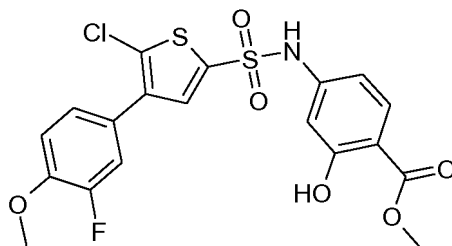
##### 15 4-[[4-(4-Carbamoilfenil)-5-clorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 36 % (8,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,75 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,81 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 7,94 - 7,97 (m, 2 H). MS (ESI+)  $m/z$  467  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 110

##### 4-[[5-Cloro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo

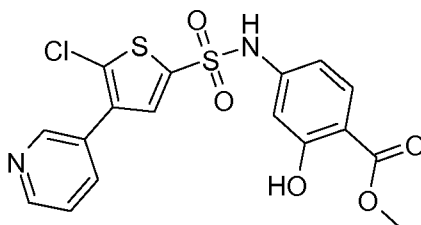


El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el

Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 38 % (9 mg).  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,74 (dd,  $J=8,70$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,80 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,17 (t,  $J=8,47$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 111

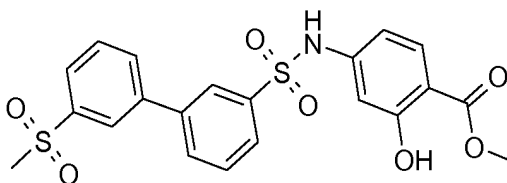
#### 5 4-[[[5-Cloro-4-piridin-3-iltiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-[[[4-bromo-5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido piridin-3-ilborónico (6 mg, 0,049 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 16 % (3,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,93 (s, 3 H) 6,73 (dd,  $J=8,60$ , 2,24 Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,24$  Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,39 (ddd,  $J=7,90$ , 4,88, 0,87 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,60$  Hz, 1 H) 7,81 (ddd,  $J=7,90$ , 2,28, 1,68 Hz, 1 H) 8,64 (dd,  $J=4,88$ , 1,68 Hz, 1 H) 8,72 (dd,  $J=2,28$ , 0,87 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  425  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 112

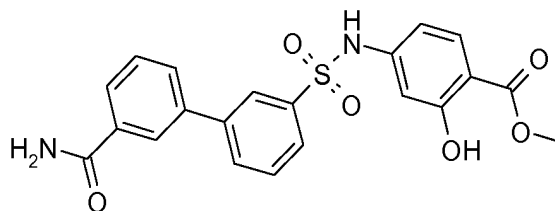
#### 15 2-Hidroxi-4-[[[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]sulfonil]amino]benzoato de metilo



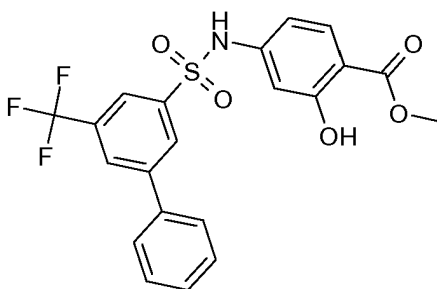
El producto se preparó a partir de 4-[[[3-bromofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido (3-metilsulfonil)fenilborónico (10 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 75 % (17,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,18 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,71 (dd,  $J=8,70$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,68 (td,  $J=7,85$ , 0,45 Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 7,76 (td,  $J=7,85$ , 0,45 Hz, 1 H) 7,92 (ddd,  $J=7,85$ , 1,82, 1,05 Hz, 1 H) 7,94 (ddd,  $J=7,85$ , 1,87, 1,05 Hz, 1 H) 7,96 (ddd,  $J=7,85$ , 1,87, 1,05 Hz, 1 H) 8,01 (ddd,  $J=7,85$ , 1,82, 1,05 Hz, 1 H) 8,11 (td,  $J=1,82$ , 0,45 Hz, 1 H) 8,11 (td,  $J=1,85$ , 0,45 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  462  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 113

#### 25 4-[[[3'-Carbamoilbifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo

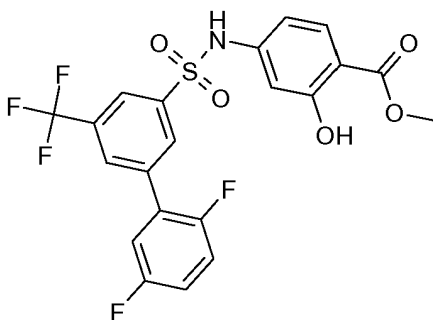


El producto se preparó a partir de 4-[[[3-bromofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido (3-carbamoilfenilborónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 43 % (9,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 3 H) 6,70 (dd,  $J=8,70$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,59 (td,  $J=7,78$ , 0,45 Hz, 1 H) 7,64 (ddd,  $J=7,87$ , 7,78, 0,45 Hz, 1 H) 7,70 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 7,79 (ddd,  $J=7,78$ , 1,91, 1,06 Hz, 1 H) 7,88 (ddd,  $J=7,87$ , 1,87, 1,06 Hz, 1 H) 7,91 (ddd,  $J=7,78$ , 1,72, 1,06 Hz, 1 H) 7,92 (ddd,  $J=7,78$ , 1,87, 1,07 Hz, 1 H) 8,12 (td,  $J=1,84$ , 0,45 Hz, 1 H) 8,15 (td,  $J=1,89$ , 0,45 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 114****2-Hidroxi-4-([5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)benzoato de metilo**

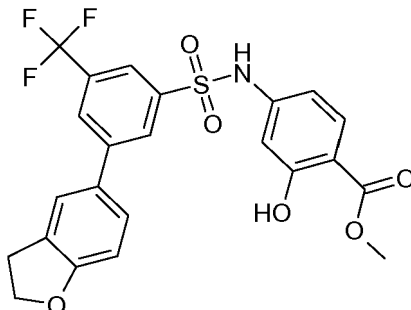
El producto se sintetizó a partir de 4-([3-bromo-5 (trifluorometil)fenil]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 5) (23 mg, 0,050 mmol) y ácido fenilborónico (7 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82, pero sin purificación. El intermedio de éster se trató con NaOH 1 M (300  $\mu$ l) a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y ácido 2-hidroxi-4-([5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)benzoico se obtuvo con un rendimiento del 73 % en dos etapas (15,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 6,69 (dd,  $J=8,64$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 7,74 (d,  $J=8,64$  Hz, 1 H) 8,06 (dc,  $J=1,73$ , 0,75 Hz, 1 H) 8,11 (dc,  $J=1,73$ , 0,75 Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,73$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  437 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-([5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)benzoico (14,2 mg, 0,032 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 56 % (8,2 mg) <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,68 (dd,  $J=8,66$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,05 (s a, 1 H) 7,44 - 7,47 (m, 1 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,55 (m, 2 H) 7,74 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,01 (m, 1 H) 8,06 - 8,09 (m, 1 H) 8,23 (t,  $J=1,59$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  452 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 115****4-([2',5'-Difluoro-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

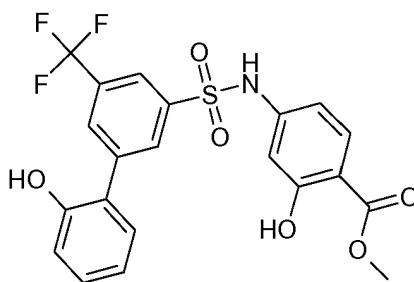
El producto se sintetizó a partir de 4-([3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 5) (23 mg, 0,050 mmol) y ácido 2,5-difluorofenilborónico (9 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82, pero sin purificación. El intermedio de éster se trató con NaOH 1 M (300  $\mu$ l) a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-([2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento del 81 % en dos etapas (19,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 6,68 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 7,30 (td,  $J=9,40$ , 4,52 Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 8,08 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 8,21 - 8,23 (m, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  474 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-([2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (17,8 mg, 0,038 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7 descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (11,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,67 - 6,71 (m, 2 H) 7,06 (ddd,  $J=8,41$ , 5,95, 3,12 Hz, 1 H) 7,11 (dddd,  $J=9,11$ , 7,30, 3,80, 3,12 Hz, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,17 (ddd,  $J=9,50$ , 9,11, 4,46 Hz, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,95 - 7,97 (m, 1 H) 8,12 - 8,14 (m, 1 H) 8,17 - 8,19 (m, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  488 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 116****4-([3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxi-benzoato de metilo**

5 El producto se sintetizó a partir de metil 4-([3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxi-benzoato (Intermedio 5) (23 mg, 0,050 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (10 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82, pero sin purificación. El intermedio de éster se trató con NaOH 1 M (300  $\mu$ l) a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-([3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxi-benzoico con un rendimiento del 83 % (19,8 mg) en dos etapas. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3,27 (t, *J*=8,76 Hz, 2 H) 4,61 (t, *J*=8,76 Hz, 2 H) 6,68 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,35 (ddt, *J*=8,30, 2,14, 0,70 Hz, 1 H) 7,42 (dt, *J*=2,14, 1,20 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 7,98 (dc, *J*=1,68, 0,74 Hz, 1 H) 8,03 (dc, *J*=1,68, 0,74 Hz, 1 H) 8,14 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 480 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-([3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxi-benzoico (18,5 mg, 0,039 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 40 % (7,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,28 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,65 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H) 6,67 (dd, *J*=8,66, 2,20 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,28 - 7,31 (ddt, *J*=8,30, 2,11, 0,70 Hz, 1 H) 7,36 (dc, *J*=2,11, 0,45 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,66 Hz, 1 H) 7,91 - 7,94 (m, 1 H) 7,99 - 8,01 (m, 1 H) 8,15 (t, *J*=1,78 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 494 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 117****2-Hidroxi-4-([2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonylamino)benzoato de metilo**

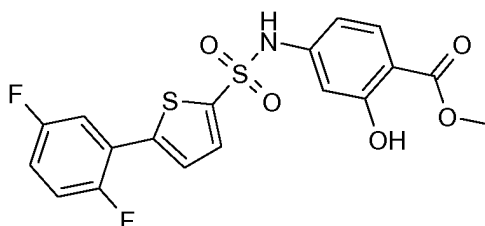
25 El producto se sintetizó a partir de 4-([3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxi-benzoato de metilo (Intermedio 5) (23 mg, 0,050 mmol) y pinacol éster del ácido 2-hidroxiifenilborónico (13 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82, pero sin purificación. El intermedio de éster se trató con NaOH 1 M (300  $\mu$ l) a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 2-hidroxi-4-([2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonylamino)benzoico con un rendimiento del 72 % en dos etapas (16,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 6,69 (dd, *J*=8,67, 2,18 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=2,18 Hz, 1 H) 6,92 - 6,96 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,73 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H) 8,00 (dc, *J*=1,76, 0,75 Hz, 1 H) 8,11 (dc, *J*=1,67, 0,78 Hz, 1 H) 8,29 (t, *J*=1,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-([2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonylamino)benzoico (15,8 mg, 0,035 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 45 % (7,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,91

(s, 3 H) 5,51 (s a, 1 H) 6,64 (dd,  $J=8,66$ , 2,26 Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,91 (dd,  $J=8,06$ , 1,12 Hz, 1 H) 7,04 (ddd,  $J=7,66$ , 7,38, 1,12 Hz, 1 H) 7,12 (s a, 1 H) 7,28 (dd,  $J=7,66$ , 1,67 Hz, 1 H) 7,30 (ddd,  $J=8,06$ , 7,38, 1,67 Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 7,99 - 8,01 (m, 1 H) 8,06 - 8,07 (m, 1 H) 8,36 (t,  $J=1,70$  Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  468 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 118

### 4-({[5-(2,5-Difluorofenil)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo

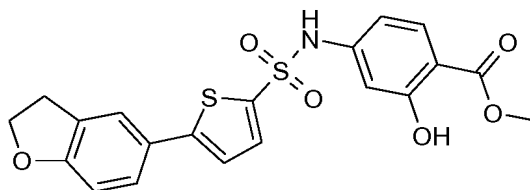


El producto se sintetizó a partir de ácido 4-({[5-(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 9) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 2,5-difluorofenilborónico (9 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-({[5-(2,5-difluorofenil)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento 74 % (15,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 6,72 (dd,  $J=8,63$ , 2,17 Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=2,17$  Hz, 1 H) 7,15 (dddd,  $J=9,15$ , 7,53, 3,86, 3,16 Hz, 1 H) 7,27 (ddd,  $J=10,54$ , 9,15, 4,58 Hz, 1 H) 7,53 (ddd,  $J=9,15$ , 5,99, 3,16 Hz, 1 H) 7,52 (d,  $J=4,02$  Hz, 1 H) 7,63 (dd,  $J=4,02$ , 1,40 Hz, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,63$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  412 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-({[5-(2,5-difluorofenil)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico (13,9 mg, 0,034 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 57 % (8,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,71 (dd,  $J=8,66$ , 2,26 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,96 (s a, 1 H) 7,03 (dddd,  $J=9,13$ , 7,32, 3,84, 3,09 Hz, 1 H) 7,14 (ddd,  $J=10,14$ , 9,13, 4,55 Hz, 1 H) 7,26 (ddd,  $J=8,80$ , 5,74, 3,09 Hz, 1 H) 7,35 (dd,  $J=4,04$ , 0,74 Hz, 1 H) 7,63 (dd,  $J=4,04$ , 1,07 Hz, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 119

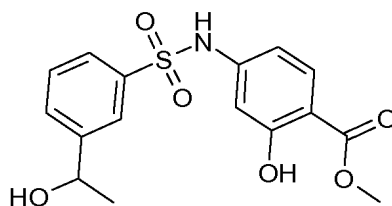
### 4-({[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se sintetizó a partir de ácido 4-({[5-(5-bromotiofen-2-il)sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 9) (19 mg, 0,050 mmol) y ácido 2,3-dihidrobencofuran-5-borónico (10 mg, 0,06 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-({[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento del 73 % (15,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 3,23 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 4,58 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 6,70 (dd,  $J=8,67$ , 2,14 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=8,31$  Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,19 (d,  $J=4,03$  Hz, 1 H) 7,37 (ddt,  $J=8,31$ , 2,08, 0,70 Hz, 1 H) 7,48 (dt,  $J=2,08$ , 1,15 Hz, 1 H) 7,54 (d,  $J=4,03$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  418 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-({[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico (14,4 mg, 0,034 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 52 % (7,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3,24 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,62 (t,  $J=8,73$  Hz, 2 H) 6,69 (dd,  $J=8,66$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,79 (d,  $J=8,30$  Hz, 1 H) 6,91 (s a, 1 H) 7,04 (d,  $J=4,03$  Hz, 1 H) 7,29 - 7,32 (ddt,  $J=8,30$ , 2,08, 0,74 Hz, 1 H) 7,37 (dc,  $J=2,08$ , 0,51 Hz, 1 H) 7,57 (d,  $J=4,03$  Hz, 1 H) 7,74 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  432 [M+H]<sup>+</sup>.

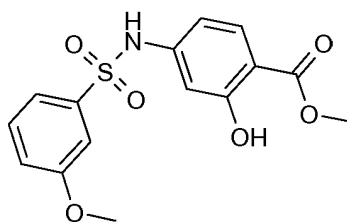
40

**Ejemplo 120****2-Hidroxi-4-((3-(1-hidroxietil)fenil)sulfonylamino)benzoato de metilo**

5 El intermedio ácido 4-((3-acetilfenil)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico se sintetizó con un rendimiento del 21 % (71 mg) a partir de cloruro de 3-acetilbencenosulfonylo (220 mg, 1,0 mmol) y ácido 4-aminosalicílico (150 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 6,66 (dd, *J*=8,55, 2,20 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,68 (td, *J*=7,84, 0,54 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 8,07 (ddd, *J*=7,87, 1,96, 1,10 Hz, 1 H) 8,20 (ddd, *J*=7,81, 1,69, 1,10 Hz, 1 H) 8,42 (ddd, *J*=1,96, 1,69, 0,54 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 336 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Una mezcla de ácido 4-((3-acetilfenil)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (12 mg, 0,036 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (5 mg, 0,132 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl 1 M (2 ml) y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 2-hidroxi-4-((3-(1-hidroxietil)fenil)sulfonylamino)benzoico con un rendimiento del 70 % (8,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,39 (d, *J*=6,47 Hz, 3 H) 4,83 - 4,89 (m, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,64, 2,18 Hz, 1 H) 6,66 (dd, *J*=2,18, 0,36 Hz, 1 H) 7,49 (ddd, *J*=7,81, 7,74, 0,57 Hz, 1 H) 7,59 (dddd, *J*=7,74, 1,72, 1,16, 0,63 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,64, 0,36 Hz, 1 H) 7,74 (ddd, *J*=7,81, 1,93, 1,16 Hz, 1 H) 7,89 (dddd, *J*=1,93, 1,72, 0,57, 0,57 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 338 [M+H]<sup>+</sup>.

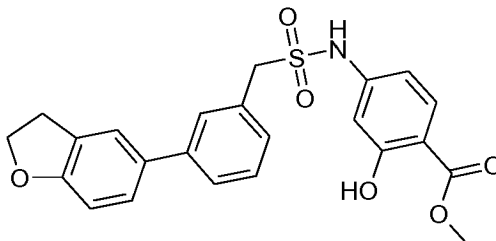
20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-((3-(1-hidroxietil)fenil)sulfonylamino)benzoico (7,7 mg, 0,023 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 μl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 34 % (2,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,47 (d, *J*=6,47 Hz, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 4,94 (c, *J*=6,47 Hz, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,51, 2,27 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J*=2,27, 0,55 Hz, 1 H) 6,82 (s a, 1 H) 7,46 (ddd, *J*=7,87, 7,71, 0,48 Hz, 1 H) 7,58 (dddd, *J*=7,71, 1,72, 1,11, 0,61 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J*=8,51, 0,55 Hz, 1 H) 7,77 (ddd, *J*=7,87, 1,98, 1,11 Hz, 1 H) 7,89 (dddd, *J*=1,98, 1,72, 0,57, 0,48 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 334 [M-OH]<sup>+</sup>.

**25 Ejemplo 121****2-Hidroxi-4-((3-metoxifenil)sulfonylamino)benzoato de metilo**

30 El intermedio ácido 2-hidroxi-4-((3-metoxifenil)sulfonylamino)benzoico se sintetizó con un rendimiento del 25 % (81 mg) a partir de cloruro de 3-metoxibencenosulfonylo (210 mg, 1,0 mmol) y ácido 4-aminosalicílico (150 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en el Ejemplo 7. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 6,64 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,69 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,35 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,69 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 324 [M+H]<sup>+</sup>.

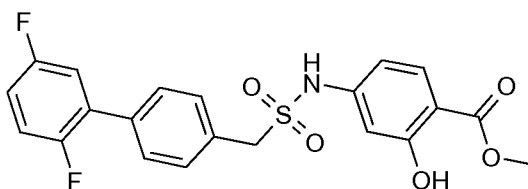
35 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-((3-metoxifenil)sulfonylamino)benzoico (12,0 mg, 0,037 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 μl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (9,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,81 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 6,63 (dd, *J*=8,66, 2,25 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 7,08 (ddd, *J*=8,28, 2,59, 1,00 Hz, 1 H) 7,36 (ddd, *J*=2,59, 1,70, 0,36 Hz, 1 H) 7,38 (ddd, *J*=8,28, 7,77, 0,36 Hz, 1 H) 7,44 (ddd, *J*=7,77, 1,70, 1,00 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,66 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 338 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 122****4-({[3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoato de metilo**

5 Ácido 4-({[3-bromobencil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico (Intermedio 10) (12 mg, 0,030 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (6 mg, 0,036 mmol), DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mg, 0,0012 mmol) se dejaron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico con un rendimiento del 72 % (9,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,23 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 4,57 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,65 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,74 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 - 7,29 (m, 1 H) 7,31 (t, J=1,47 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=7,80 Hz, 1 H) 7,50 (ddd, J=7,80, 1,47, 1,05 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,67 Hz, 1 H). (ESI+) m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>.

15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico (6,1 mg, 0,014 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 24 % (1,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,26 (t, J=8,73 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 4,62 (t, J=8,73 Hz, 2 H) 6,53 (s a, 1 H) 6,64 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,73 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,26 (m, 1 H) 7,30 - 7,32 (m, 1 H) 7,33 (t, J=1,85 Hz, 1 H) 7,38 (t, J=7,77 Hz, 1 H) 7,53 (ddd, J=7,77, 1,85, 1,10 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>.

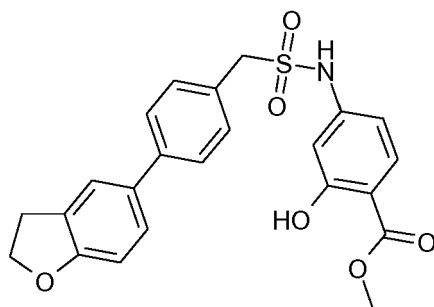
**Ejemplo 123****4-({[(2',5'-Difluorobifenil-4-il)metil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoato de metilo**

25 Ácido 4-({[4-bromobencil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico (Intermedio 11) (12 mg, 0,030 mmol), ácido 2,5-difluorofenilborónico (6 mg, 0,036 mmol), DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mg, 0,0012 mmol) se dejaron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-({[(2',5'-difluorobifenil-4-il)metil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico con un rendimiento del 95 % (11,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4,56 (s, 2 H) 6,66 (dd, J=8,50, 2,00 Hz, 1 H) 6,73 (s a, 1 H) 7,07-7,13 (m, 1 H), 17 - 7,23 (m, 2 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,76 (d, J=8,50 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 420 [M+H]<sup>+</sup>.

30 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-({[(2',5'-difluorobifenil-4-il)metil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoico (9,5 mg, 0,023 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 52 % (5,1 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,53 (s a, 1 H) 6,61 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,00 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,12 (td, J=9,33, 4,52 Hz, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 2 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 434 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 124****4-({[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil}amino)-2-hidroxi benzoato de metilo**

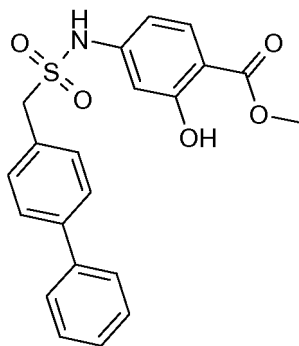




- 5 Ácido 4-((4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)bencil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 11) (12 mg, 0,030 mmol), ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (6 mg, 0,036 mmol), DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mg, 0,0012 mmol) se dejaron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-((4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)bencil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento del 96 % (12,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 3,25 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 4,58 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 6,65 (dd, J=8,67, 2,14 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=8,18 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,30 (dd, J=8,18, 1,83 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 7,74 (d, J=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-((4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)bencil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (10,4 mg, 0,024 mmol), 1,1-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 27 % (2,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,27 (t, J=8,66 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 4,63 (t, J=8,66 Hz, 2 H) 6,47 (s a, 1 H) 6,63 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,24 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 - 7,33 (ddt, J=8,30, 2,07, 0,71 Hz, 1 H) 7,39 - 7,41 (m, 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,79 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15

### Ejemplo 125

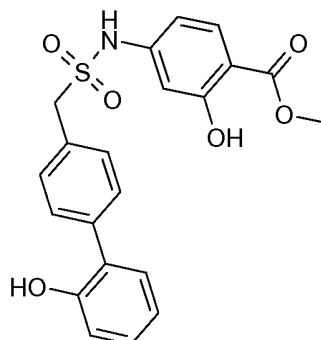
#### 4-(((Bifenil-4-ilmetil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



- 20 Ácido 4-(((4-bromobencil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 11) (12 mg, 0,030 mmol), ácido fenilborónico (4 mg, 0,036 mmol), DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mg, 0,0012 mmol) se dejaron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) y se obtuvo ácido 4-(((bifenil-4-ilmetil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico con un rendimiento del 90 % (10,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4,54 (s, 2 H) 6,67 (dd, J=8,67, 1,83 Hz, 1 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,54 - 7,58 (m, 2 H) 7,56 - 7,59 (m, 2 H) 7,76 (d, J=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 384 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25
- El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(((bifenil-4-ilmetil)sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (8,4 mg, 0,022 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 49 % (4,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,47 (s a, 1 H) 6,62 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 - 7,40 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 4 H) 7,79 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 398 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

### Ejemplo 126

#### 2-Hidroxi-4-(((2'-hidroxibifenil-4-il)metil)sulfonil)amino)benzoato de metilo

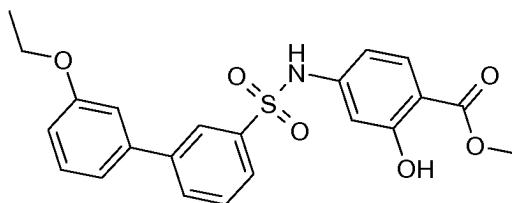


5 Ácido 4-[[[(4-bromobencil)sulfonyl]amino]-2-hidroxi]benzoico (Intermedio 11) (12 mg, 0,030 mmol), pinacol éster del ácido 2-hidroxifenilborónico (8 mg, 0,036 mmol), DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mg, 0,0012 mmol) se dejaron reaccionar de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) dando ácido 2-hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-4-il)metil]sulfonyl]amino]benzoico (12,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4,52 (s, 2 H) 6,69 (dd, J=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,86 - 6,90 (m, 2 H) 7,13 - 7,17 (m, 1 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 2 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,78 (d, J=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>.

10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-4-il)metil]sulfonyl]amino]benzoico (11,7 mg, 0,029 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 45 % (5,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 4,48 (s, 2 H) 5,22 (s, 1 H) 6,60 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,68 (s a, 1 H) 6,68 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J=8,11, 1,20 Hz, 1 H) 7,00 (ddd, J=7,58, 7,37, 1,20 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=7,58, 1,71 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, J=8,11, 7,37, 1,71 Hz, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 7,78 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 127

#### 4-[[[(3'-Etoxibifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxi]benzoato de metilo

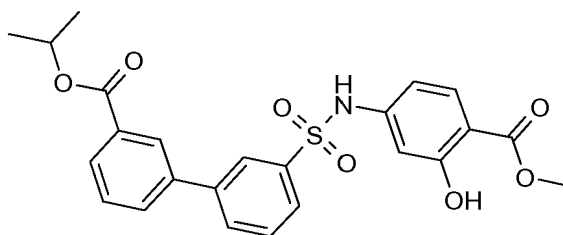


20 Una mezcla de ácido 4-[[[(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxi]benzoico (Intermedio 12) (18,7 mg, 0,05 mmol), ácido 3-etoxifenilborónico (11,6 mg, 0,07 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 mg, 0,15 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,005 mmol) en dioxano (3,2 ml) y agua (800 µl) se calentó a 145 °C durante 900 s en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método neutro) para dar ácido 4-[[[(3'-etoxibifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxi]benzoico con un rendimiento del 80 % (16,6 mg). MS (ESI+) masa calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S 413,093308, observado 413,094308.

25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-[[[(3'-etoxibifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxi]benzoico (9,9 mg, 0,024 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20 µl, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 41 % (4,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,45 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,09 (c, J=7,03 Hz, 2 H) 6,65 (dd, J=8,66, 2,26 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 6,93 (ddd, J=8,26, 2,54, 0,93 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J=2,54, 1,78 Hz, 1 H) 7,10 (ddd, J=7,64, 1,78, 0,93 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=8,26, 7,64 Hz, 1 H) 7,53 (td, J=7,81, 0,50 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, J=7,81, 1,83, 1,08 Hz, 1 H) 7,83 (ddd, J=7,81, 1,92, 1,08 Hz, 1 H) 8,07 (ddd, J=1,92, 1,83, 0,50 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 128

#### 3'-[[[3-Hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]bifenil-3-carboxilato de 1-metiletilo

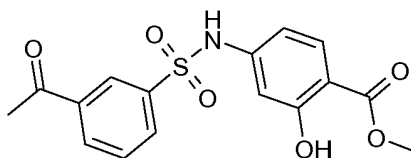


5 Una mezcla de ácido 4-[[3-(3-bromofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 12) (18,7 mg, 0,05 mmol), ácido 3-isopropoxicarbonilfenilborónico (14,5 mg, 0,07 mmol),  $K_2CO_3$  (20,7 mg, 0,15 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (4 mg, 0,005 mmol) en dioxano (3,2 ml) y agua (800  $\mu$ l) se calentó a 145°C durante 900 s en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (método neutro) para dar ácido 2-hidroxi-4-[[3'-[[1-metiletoxi]carbonil]bifenil-3-il]sulfonil]amino]benzoico con un rendimiento del 35 % (8 mg). MS (ESI+) calc. para  $C_{23}H_{21}NO_7S$  455,103873, observado 455,104263.

10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[3'-[[1-metiletoxi]carbonil]bifenil-3-il]sulfonil]amino]benzoico (3,9 mg, 0,009 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), MeOH (20  $\mu$ l, 0,5 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN, de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 40 % (1,6 mg).  $^1H$  RMN (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,40 (d,  $J=6,22$  Hz, 6 H) 3,89 (s, 3 H) 5,29 (spt,  $J=6,22$  Hz, 1 H) 6,66 (dd,  $J=8,66, 2,25$  Hz, 1 H) 6,69 (d,  $J=2,25$  Hz, 1 H) 6,91 (s a, 1 H) 7,53 (td,  $J=7,73, 0,50$  Hz, 1 H) 7,58 (ddd,  $J=7,81, 7,75, 0,45$  Hz, 1 H) 7,71 (ddd,  $J=7,73, 1,96, 1,15$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 7,81 (ddd,  $J=7,75, 1,85, 1,05$  Hz, 1 H) 7,87 (ddd,  $J=7,87, 1,85, 1,05$  Hz, 1 H) 8,07 (ddd,  $J=7,73, 1,67, 1,15$  Hz, 1 H) 8,10 (td,  $J=1,85, 0,45$  Hz, 1 H) 8,19 (ddd,  $J=1,96, 1,67, 0,50$  Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  470  $[M+H]^+$ .

### Ejemplo 129

#### 4-[[3-Acetilfenil]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo

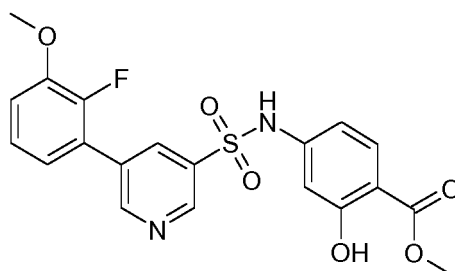


20 Una mezcla de cloruro de 3-acetilbencenosulfonilo (109 mg, 0,5 mmol), ácido 4-aminosalicílico (153 mg, 1 mmol) y piridina (0,4 ml, 5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (10 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M, se secó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) dando 155 mg del intermedio ácido 4-[[3-(3-acetilfenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico. MS (ESI+) calc. para  $C_{15}H_{13}NO_6S$  335,046358, observado 335,045738.

25 Se añadió  $H_2SO_4$  (170  $\mu$ l) a una solución de ácido 4-[[3-(3-acetilfenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (22 mg, 0,065 mmol) en MeOH seco (2,1 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). Las fracciones se neutralizaron con  $NH_4OAc$  acuoso (sat.) antes de la evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con HCl diluido para retirar las sales, se secó y se concentró para dar el compuesto del título con un rendimiento del 31 % (7,1 mg). MS (ESI+) calc. para  $C_{16}H_{15}NO_6S$  349,062008, observado 349,062218.

### Ejemplo 130

#### 4-[[5-(2-Fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo

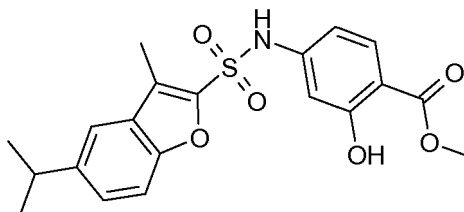


Una mezcla de 4-[[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 8) (42 mg, 0,100 mmol), ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (19,4 mg, 0,110 mmol), DIPEA (70 µl, 0,400 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,005 mmol) en dioxano acuoso (2 ml, 9:1 de dioxano/agua) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 día. Después de 2 días más de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se retiró por evaporación dando el intermedio 4-[[6-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo.

El 4-[[6-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo junto con una espátula de Pd/C (10 %) se suspendieron en MeOH. El tubo se cerró herméticamente y se aplicó una atmósfera de hidrógeno con un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de Pd/C (10 %) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3 días más. La mezcla de reacción se filtró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 6 % (2,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 6,68 (dd, J=8,66, 2,20 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,95 (ddd, J=8,02, 6,46, 1,46 Hz, 1 H) 7,06 (td, J=8,02, 1,46 Hz, 1 H) 7,20 (td, J=8,02, 1,46 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,74 (d, J=8,66 Hz, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 433 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 131

#### 2-Hidroxi-4-[[3-metil-5-(1-metiletil)-1-benzofuran-2-il]sulfonylamino]benzoato de metilo



El intermedio cloruro de 5-isopropil-3-metilbenzofuran-2-sulfonylo se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento multietapa. Una solución de 4-isopropilfenol (500 mg, 3,67 mmol), N-yodosuccinimida (838 mg, 3,72 mmol) y p-TsOH (70 mg, 0,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar 820 mg de 2-yodo-4-isopropilfenol (85 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,22 (d, J=7,03 Hz, 6 H) 2,82 (spt, J=7,03 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=8,28, 2,01 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=2,01 Hz, 1 H).

Una mezcla de 2-yodo-4-isopropilfenol (820 mg, 3,13 mmol), bromuro de alilo (800 µl, 9,46 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (530 mg, 3,83 mmol) en THF (40 ml) se calentó a reflujo durante 24 h y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua seguido de NaHCO<sub>3</sub> acuoso (sat.) y después se secó. La evaporación del disolvente dio alil-2-yodo-4-isopropilfenil éter (892 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI+) m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>.

De acuerdo con el método descrito por Xie *et al.* (Xie *et al.*, (2004) *Tetrahedron Lett.* 45, 6235-6237) una mezcla de alil-2-yodo-4-isopropilfenil éter (300 mg, 0,99 mmol), NBu<sub>3</sub> (350 µl, 1,49 mmol), formiato amónico (65 mg, 1,03 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (10 mg, 0,06 mmol) en tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (1,5 ml) se calentó a 60 °C durante 2 días. Se añadió una segunda porción de PdCl<sub>2</sub> (24 mg) y la mezcla se calentó a 60 °C más durante 5 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et<sub>2</sub>O. La evaporación del disolvente proporcionó 220 mg del producto en bruto, que se purificó sobre sílice usando heptano como eluyente dando el 5-isopropil-3-metilbenzofurano con un rendimiento del 30 % (55 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,31 (d, J=6,90 Hz, 6 H) 2,24 (d, J=1,25 Hz, 3 H) 3,03 (spt, J=6,90 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=8,34, 1,94 Hz, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 3 H). La síntesis se repitió a una escala mayor antes de realizar la etapa de sulfonylación.

El 5-isopropil-3-metilbenzofurano (8,7 g, 50 mmol) se disolvió en EtOAc (100 ml) y se añadió Ac<sub>2</sub>O (14 ml, 148 mmol). Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (3 ml, 53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se precipitó mediante la adición gota a gota de KOAc (5,0 g) en EtOH (50 ml) y se separó por centrifugación. El disolvente se decantó dando 5,02 g de 5-isopropil-3-metilbenzofuran-2-sulfonato de potasio (39 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 (d, J=7,03 Hz, 6 H) 2,33 (s, 3 H) 3,00 (spt, J=7,03 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J=8,66, 1,38 Hz, 1 H) 7,36 - 7,41 (m, 2 H). Los espectros de RMN mostraron 2,7 equiv. de EtOH en los cristales.

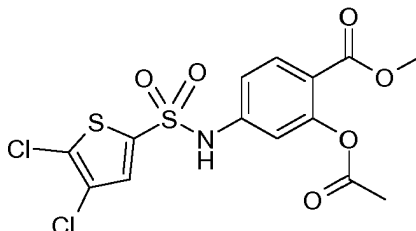
La sal de potasio de ácido 5-isopropil-3-metilbenzofuran-2-sulfónico (100 mg, 0,34 mmol) se mezcló con POCl<sub>3</sub> (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El POCl<sub>3</sub> se evaporó y el producto en bruto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se pasó a través de un lecho corto de sílice para dar el cloruro de 5-isopropil-3-metilbenzofuran-2-sulfonylo (30 mg, 33 %).

El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminosalicilato de metilo (22 mg, 0,132 mmol) y cloruro de 5-isopropil-3-metilbenzofuran-2-sulfonylo (50 mg, 0,183 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 4, descrito en

el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 13 % (5,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,28 (d,  $J=6,96$  Hz, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 3,02 (spt,  $J=6,96$  Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 6,69 (dd,  $J=8,67$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,37 (dd,  $J=8,68$ , 1,65 Hz, 1 H) 7,38 (dd,  $J=8,68$ , 0,82 Hz, 1 H) 7,50 (dt,  $J=1,65$ , 0,82 Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 5 Ejemplo 132

#### 2-(Acetiloxi)-4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]benzoato de metilo



Una mezcla de 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 14) (150 mg, 0,56 mmol), piridina (49 mg, 0,62 mmol) y anhídrido acético (65 mg, 0,64 mmol) se agitó en MeCN (5 ml) a 70 °C durante 2 semanas. El disolvente se retiró al vacío.

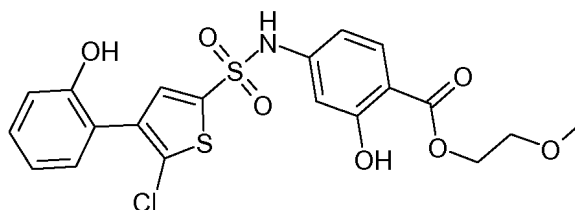
El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera. La solución se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. El 2-(acetiloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo en bruto, se obtuvo en forma de un aceite (191 mg) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,51 (s, 9 H) 2,33 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,71 (s, 1 H) 7,11 (dd,  $J=8,66$ , 2,20 Hz, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 7,94 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  327  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ . La posición del grupo acetilo se confirmó por experimentos DPGSE-NOE.

Una solución de 2-(acetiloxi)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]benzoato de metilo (87 mg, 0,28 mmol) y TFA (230 mg, 2,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,3 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se diluyó con más  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto, 2-(acetiloxi)-4-aminobenzoato de metilo, se obtuvo con un rendimiento 69 % (41 mg). MS (ESI+)  $m/z$  210  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una mezcla de 2-(acetiloxi)-4-aminobenzoato de metilo (15 mg, 0,072 mmol), cloruro de 2,3-diclorotiofeno-5-sulfonylo (29 mg, 0,115 mmol) y piridina (29 mg, 0,37 mmol) en MeCN (0,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMSO. La muestra se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 47 % (20,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,36 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 6,97 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,01 (dd,  $J=8,54$ , 2,14 Hz, 1 H) 7,02 (s a, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,98 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  441  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

### Ejemplo 133

#### 4-[[5-Cloro-4-(2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



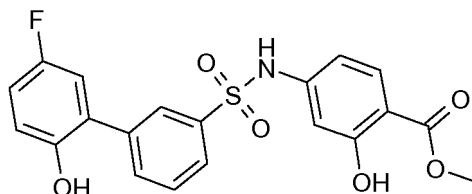
Una mezcla de ácido 4-[[4-bromo-5-clorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 1) (150 mg, 0,36 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (87 mg, 0,40 mmol), DIPEA (140 mg, 1,1 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mg, 0,018 mmol) en dioxano acuoso (5 ml de dioxano, 1 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) seguido de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  1 M (10 ml). La fase acuosa se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 ml) y después se acidificó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  conc. Se añadió EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) para dar ácido 4-[[5-cloro-4-(2-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico en forma de un sólido de color blanco (37 mg, 24 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 6,72 (dd,  $J=8,55$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=1,95$  Hz, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una mezcla de reacción que contenía ácido 4-[[5-cloro-4-(2-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (5 mg, 0,011 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol) y piridina (8 mg, 0,100 mmol) en MeCN (0,5 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y después se añadió 2-metoxietanol (7,6 mg, 0,100 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se acidificó con TFA y se diluyó con MeOH. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (2,1 mg).  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,44 (s, 3 H) 3,72 - 3,79 (m, 2 H) 4,45 - 4,54 (m, 2 H) 5,25 (s a, 1 H) 6,70 (dd,  $J=8,67$ , 2,32 Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,90 (d,  $J=8,06$  Hz, 1 H) 6,95 (s a, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 7,25 (dd,  $J=7,69$ , 1,59 Hz, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,83 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  484  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 134

#### 4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo

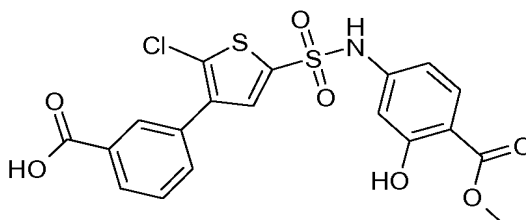


Una mezcla de reacción que contenía ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (15 mg, 0,037 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,100 mmol), piridina (8 mg, 0,100 mmol) y MeOH (20  $\mu\text{l}$ , 0,5 mmol) en MeCN (1 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se acidificó con TFA (30  $\mu\text{l}$ ) y se diluyó con MeOH/agua. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido).

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 27 % (4,3 mg).  $^1\text{H RMN}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 3 H) 6,70 (dd,  $J=8,70$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 6,88 (ddd,  $J=8,54$ , 4,73, 0,82 Hz, 1 H) 6,91 - 6,97 (m, 2 H) 7,55 (td,  $J=7,85$ , 0,45 Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 7,78 - 7,82 (m, 2 H) 8,10 (td,  $J=1,82$ , 0,45 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 135

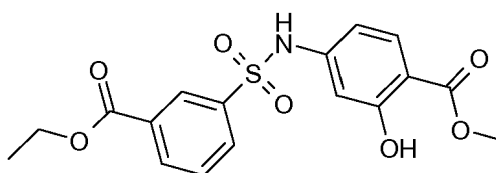
#### Ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoi]ltiofen-3-il)benzoico



El compuesto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (128 mg, 0,30 mmol) y ácido 3-carboxifenilborónico (50 mg, 0,30 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 13. Una muestra analítica del producto en bruto (14 mg) se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido) para dar el compuesto del título con un 100 % de pureza (5,3 mg, 38 %).  $^1\text{H RMN}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 3 H) 6,76 (dd,  $J=8,70$ , 2,20 Hz, 1 H) 6,82 (dd,  $J=2,20$ , 0,30 Hz, 1 H) 7,57 (td,  $J=7,78$ , 0,50 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,73 (ddd,  $J=7,78$ , 1,88, 1,18 Hz, 1 H) 7,79 (dd,  $J=8,70$ , 0,30 Hz, 1 H) 8,06 (ddd,  $J=7,78$ , 1,65, 1,18 Hz, 1 H) 8,14 (ddd,  $J=1,88$ , 1,65, 0,50 Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 136

#### 4-[[3-(Etoxicarbonil)fenil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo

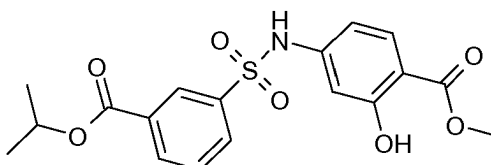


Se preparó una solución de ácido 3-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonil]benzoico (Intermedio 15) (18 mg, 0,050 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) en MeCN (700  $\mu\text{l}$ ).

Después de 30 minutos, se añadió EtOH (100 µl, exceso). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. La reacción se acidificó mediante la adición de TFA (30 µl), se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 57 % (11 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,32 (t, *J*=7,17 Hz, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,34 (c, *J*=7,17 Hz, 2 H) 6,67 (s a, 2 H) 7,63 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,74 (t, *J*=7,85 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J*=7,85 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=7,85 Hz, 1 H) 8,35 (t, *J*=1,60 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 11,02 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 380 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 137

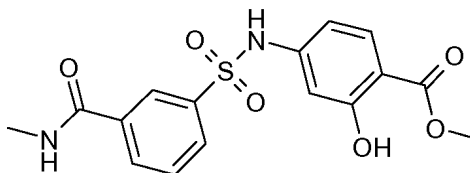
#### 2-Hidroxi-4-([3-[(1-metiletoxi)carbonil]fenil]sulfonyl)amino]benzoato de metilo



Se preparó una solución de ácido 3-([3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl]benzoico (Intermedio 15) (18 mg, 0,050 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbodiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) en MeCN (700 µl). Después de 30 minutos, se añadió isopropanol (100 µl, exceso). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. La reacción se acidificó mediante la adición de TFA (30 µl), se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 61 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,37 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 3,90 (s, 3 H) 5,26 (spt, *J*=6,26 Hz, 1 H) 6,64 (dd, *J*=8,65, 2,25 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 6,86 (s a, 1 H) 7,56 (t, *J*=7,85 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,65 Hz, 1 H) 8,03 (ddd, *J*=7,85, 1,91, 1,22 Hz, 1 H) 8,23 (ddd, *J*=7,85, 1,51, 1,20 Hz, 1 H) 8,50 (dd, *J*=1,91, 1,51 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 394 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 138

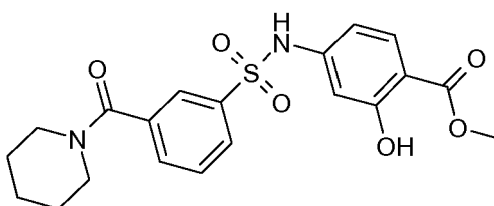
#### 2-Hidroxi-4-([3-(metilcarbamoil)fenil]sulfonyl)amino]benzoato de metilo



Se preparó una solución de ácido 3-([3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl]benzoico (Intermedio 15) (18 mg, 0,050 mmol), DIPEA (10 mg, 0,075 mmol) y anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en EtOAc, 45 µl, 0,075 mmol) en MeCN (700 µl). Después de 30 minutos, se añadió metilamina, 33 % en EtOH (100 µl, exceso). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 49 % (9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,92 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 6,67 (dd, *J*=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,62 (td, *J*=7,93, 0,53 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,98 - 8,02 (m, 2 H) 8,33 (td, *J*=1,83, 0,53 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 365 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 139

#### 2-Hidroxi-4-([3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]sulfonyl)amino]benzoato de metilo

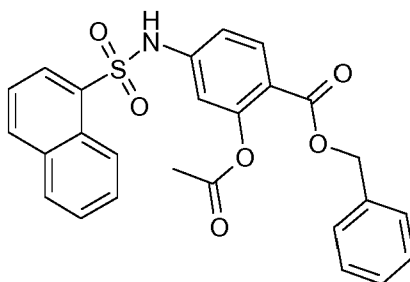


Una solución de ácido 3-([3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino)sulfonyl]benzoico (Intermedio 15) (18 mg, 0,050 mmol), diisopropiletilamina (10 mg, 0,075 mmol) y anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 % en EtOAc, 45 µl, 0,075 mmol) en MeCN (700 µl). Después de 30 minutos, se añadió piperidina (100 µl, exceso). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 53 % (11,1 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1,38 - 1,49 (m, 2 H) 1,61 - 1,69 (m, 2 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 3,13 - 3,21 (m, 2 H) 3,65 - 3,73 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,67 (dd, *J*=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,61 (ddd, *J*=7,63, 1,60, 1,50 Hz, 1 H) 7,64 (ddd, *J*=7,63, 7,50, 0,59 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,81 (ddd, *J*=1,96, 1,50, 0,59 Hz, 1 H) 7,96 (ddd, *J*=7,50, 1,96, 1,60 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 419 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 140

##### 2-Acetoxi-4-[(1-naftilsulfonil)amino]benzoato de bencilo



10 Una mezcla de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-benzoato de metilo (Intermedio 14) (200 mg, 0,75 mmol) en NaOH 1 M (4 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se lavó en primer lugar con Et<sub>2</sub>O y después se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. a pH ~3. Se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El ácido 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-benzoico se obtuvo con un rendimiento del 99 % (187 mg). MS (ESI+) *m/z* 254 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Se preparó una solución de ácido 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-benzoico (187 mg, 0,74 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (162 mg, 1,0 mmol) y piridina (79 mg, 1,0 mmol) en MeCN (5 ml). Después de 30 minutos se añadió alcohol bencílico (108 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 20 % en hexano). El 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-benzoato de bencilo se obtuvo con un rendimiento del 31 % (72 mg). MS (ESI+) *m/z* 288 [M-tBu]<sup>+</sup>.

25 Una mezcla de 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-benzoato de bencilo (72 mg, 0,23 mmol), DIPEA (89 mg, 0,69 mmol) y cloruro de acetilo (54 mg, 0,69 mmol) en MeCN (4 ml) se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El 2-acetoxi-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzoato de bencilo se obtuvo con un rendimiento del 78 % (70 mg). MS (ESI+) *m/z* 403 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

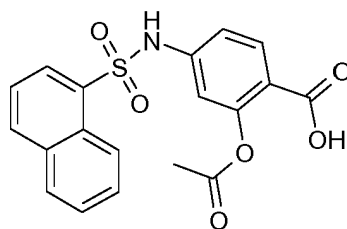
30 Una mezcla de 2-acetoxi-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]benzoato de bencilo (70 mg, 0,18 mmol) y TFA (500 μl) en 2 ml de diclorometano se agitó durante 1 h. Se añadió agua (2 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El 2-acetoxi-4-aminobenzoato de bencilo se obtuvo con un rendimiento del 89 % (46 mg). MS (ESI+) *m/z* 286 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Una mezcla de 2-acetoxi-4-aminobenzoato de bencilo (46 mg, 0,16 mmol), piridina (25 mg, 0,32 mmol) y cloruro de 1-naftalenosulfonilo (54 mg, 0,24 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con TFA (100 μl) y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (30 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,05 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 6,81 - 6,84 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 5 H) 7,50 (dd, *J*=8,21, 7,40 Hz, 1 H) 7,60 (ddd, *J*=8,17, 6,88, 1,07 Hz, 1 H) 7,69 (ddd, *J*=8,68, 6,88, 1,32 Hz, 1 H) 7,81 - 7,84 (m, 1 H) 7,91 - 7,95 (m, 1 H) 8,05 (d, *J*=8,21 Hz, 1 H) 8,26 (dd, *J*=7,40, 1,07 Hz, 1 H) 8,63 (dc, *J*=8,68, 1,07 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 476 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 141

##### Ácido 2-acetoxi-4-[(1-naftilsulfonil)amino]benzoico

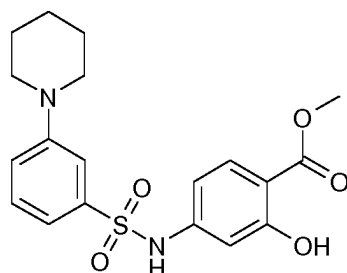




Una mezcla de 2-acetoxy-4-[(1-naftilsulfonyl)amino]benzoato de bencilo (Ejemplo 140) (20 mg, 0,042 mmol) y paladio sobre carbón (10 %, 5 mg) en EtOAc (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 48 % (7,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,21 (s, 3 H) 6,84 (dd,  $J=2,25, 0,31$  Hz, 1 H) 6,95 (dd,  $J=8,70, 2,25$  Hz, 1 H) 7,57 (dd,  $J=8,25, 7,37$  Hz, 1 H) 7,62 (ddd,  $J=8,23, 6,93, 1,00$  Hz, 1 H) 7,71 (ddd,  $J=8,69, 6,93, 1,38$  Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J=8,70, 0,31$  Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (m, 1 H) 8,12 - 8,16 (m, 1 H) 8,31 (dd,  $J=7,37, 1,22$  Hz, 1 H) 8,72 (dc,  $J=8,69, 1,00$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Un experimento de  $^{15}\text{N}$ -gHMBC soporta la posición del grupo acetilo.

## 10 Ejemplo 142

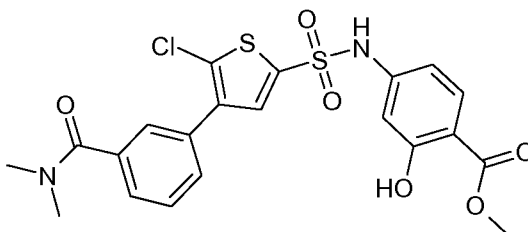
### 2-Hidroxi-4-[(3-(piperidin-1-il)fenil)sulfonyl]amino]benzoato de metilo



Una mezcla de 4-[(3-bromofenil)sulfonyl]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo (Intermedio 4) (40 mg, 0,10 mmol), piperidina (14  $\mu\text{l}$ , 0,14 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8 mg, 0,009 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)- $N,N$ -dimetil[1,1'-bifenil]-2-amina (8 mg, 0,02 mmol) se pesó en un tubo, se lavó abundantemente con  $\text{N}_2$  y se tapó. Se añadió THF seco (2 ml), seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (0,5 ml, 1 M en THF). El vial se calentó durante 30 minutos en un reactor de microondas a 100  $^\circ\text{C}$ . La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (1 ml) y la fase orgánica se separó. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH junto con 2 gotas de TFA. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema básico) y el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 40 % (7,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,56 - 1,62 (m, 2 H) 1,63 - 1,70 (m, 4 H) 3,15 - 3,21 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 6,62 (dd,  $J=8,66, 2,26$  Hz, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 7,04 (ddd,  $J=8,39, 2,50, 0,91$  Hz, 1 H) 7,21 (ddd,  $J=7,72, 1,74, 0,91$  Hz, 1 H) 7,29 (dd,  $J=8,39, 7,72$  Hz, 1 H) 7,32 (dd,  $J=2,50, 1,74$  Hz, 1 H) 7,69 (d,  $J=8,66$  Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 143

### 4-[(5-Cloro-4-[3-(dimetilcarbamoyl)fenil]tiofen-2-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo

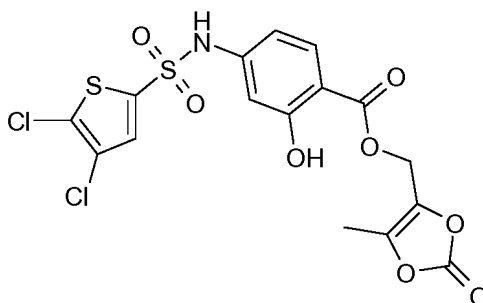


Se preparó una solución de ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoyl]tiofen-3-il)benzoico (Intermedio 13) (14 mg, 0,030 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) en MeCN (700  $\mu\text{l}$ ). Después de 30 minutos, se añadió dimetilamina (40 % en agua, 100  $\mu\text{l}$ , exceso). La mezcla de reacción se agitó a 60  $^\circ\text{C}$  durante una noche. La reacción se acidificó con TFA (30  $\mu\text{l}$ ), se diluyó con agua/MeOH y

se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 14 % (2,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,01 (s a, 3 H) 3,13 (s a, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,72 (dd,  $J=8,62, 2,25$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,25$  Hz, 1 H) 7,14 (s a, 1 H) 7,44 (ddd,  $J=6,90, 2,10, 1,75$  Hz, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 (td,  $J=1,70, 0,72$  Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,78 (d,  $J=8,62$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  495  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 144

##### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

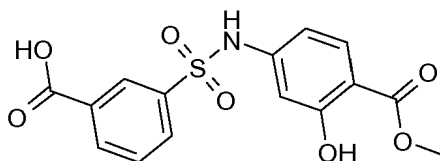


Una mezcla de 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona (1,0 g, 8,8 mmol), peróxido de benzoilo (60 mg, 0,25 mmol) y N-bromosuccinimida (1,6 g, 9,0 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. El sólido se retiró de la mezcla de reacción por filtración. Las aguas madre se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto en bruto, 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona, se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo (1,7 g) y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Una mezcla de 4-(bromometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (10 mg, 0,052 mmol), ácido 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 7,14 mg, 0,037 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (2,8 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de TFA (50  $\mu\text{l}$ ), se diluyó con agua/MeCN y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 38 % (6,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,23 (s, 3 H) 5,19 (s, 2 H) 6,74 (dd,  $J=8,70, 2,20$  Hz, 1 H) 6,79 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,79 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  497  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ . Los experimentos de  $^{13}\text{C}$ -gHSQC y  $^{13}\text{C}$ -gHMBC soportan la estructura.

#### 20 Ejemplo 145

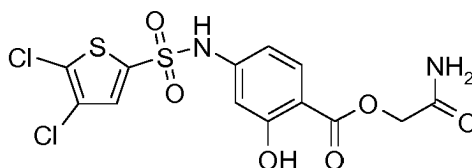
##### Ácido 3-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]sulfonil]benzoico



El producto se preparó a partir de ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (0,50 g, 2,3 mmol) y 4-aminosalicilato de metilo (0,38 g, 2,3 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 15. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 22 % (180 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 3 H) 6,68 (dd,  $J=8,70, 2,23$  Hz, 1 H) 6,71 (dd,  $J=2,23, 0,31$  Hz, 1 H) 7,64 (td,  $J=7,86, 0,55$  Hz, 1 H) 7,69 (dd,  $J=8,70, 0,31$  Hz, 1 H) 8,05 (ddd,  $J=7,86, 1,96, 1,15$  Hz, 1 H) 8,21 (ddd,  $J=7,86, 1,67, 1,15$  Hz, 1 H) 8,48 (ddd,  $J=1,96, 1,67, 0,55$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 146

##### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-amino-2-oxoetilo

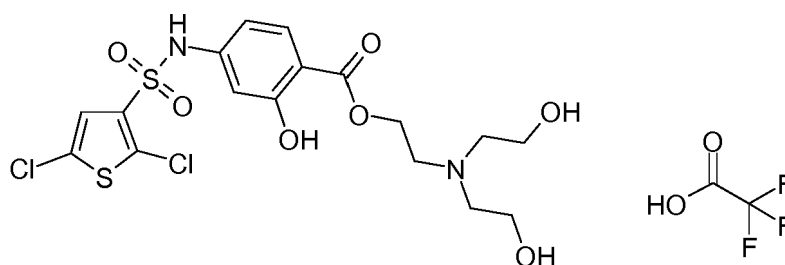


Una mezcla de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 7) (25 mg, 0,068 mmol), cloroacetamida (5,8 mg, 0,062 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (5,5 mg, 0,065 mmol) y  $\text{NaI}$  (0,5 mg, 0,003 mmol) en DMF (500  $\mu\text{l}$ )

se agitó a 50 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema básico) y el producto del título se obtuvo con un rendimiento del 29 % (8,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,66 (s, 2 H) 6,72 - 6,76 (m, 1 H) 6,76 (d, *J*=8,64 Hz, 1 H) 7,35 (s a, 1 H) 7,56 (s a, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,64 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H) 11,31 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 425 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 147

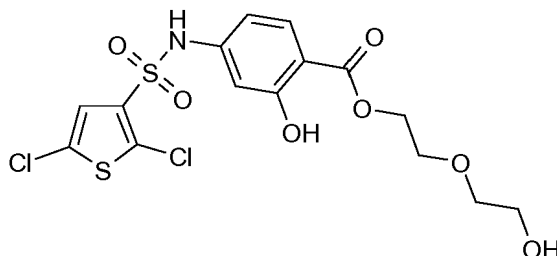
#### 4-[[2,5-Dicloro-3-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 2-[bis(2-hidroxietil)amino]etilo



Una mezcla de ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 6) (18 mg, 0,050 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol), carbonildiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) y trietanolamina (15 mg, 0,10 mmol) en 500 μl de MeCN se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de TFA, se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 58 % (17,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,41 - 3,52 (m, 4 H) 3,71 - 3,81 (m, 2 H) 3,88 - 3,94 (m, 4 H) 4,68 - 4,74 (m, 2 H) 6,72-6,76 (m, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,86 (m, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 499 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 148

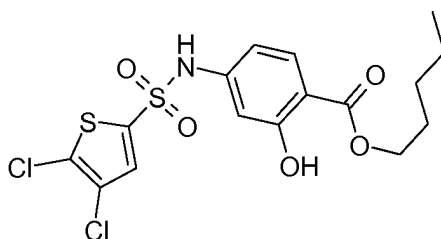
#### 15 4-[[2,5-Dicloro-3-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo



Una mezcla de ácido 4-[[2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 6) (18 mg, 0,050 mmol), piridina (8 mg, 0,10 mmol), 1,1'-carbonildiimidazol (16 mg, 0,10 mmol) y dietilenglicol (11 mg, 0,10 mmol) en MeCN (500 μl) se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de TFA, se diluyó con agua/MeOH y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 25 % (5,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:CD<sub>3</sub>OD 6:2) δ ppm 3,46 - 3,52 (m, 4 H) 3,71 - 3,74 (m, 2 H) 4,36 - 4,40 (m, 2 H) 6,69 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 6,72 (dd, *J*=8,67, 2,20 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,67 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 456 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 149

#### 25 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de pentilo

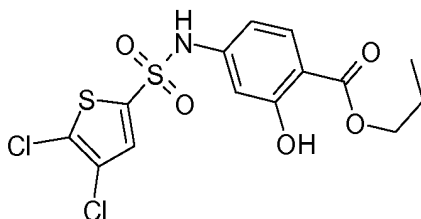


El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 1-pentanol (50 μl, exceso) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo

60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 71 % (15,5 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,93 (t,  $J=7,08$  Hz, 3 H) 1,35 - 1,46 (m, 4 H) 1,73 - 1,81 (m, 2 H) 4,33 (t,  $J=6,71$  Hz, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,67, 2,26$  Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,88 (s a, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,80 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  438  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 5 Ejemplo 150

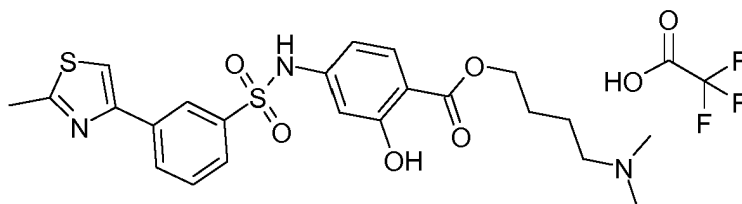
### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de propilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,50 mmol) (Intermedio 7) y 1-propanol (50  $\mu\text{l}$ , exceso) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 61 % (12,6 mg).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,03 (t,  $J=7,45$  Hz, 3 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 4,29 (t,  $J=6,65$  Hz, 2 H) 6,68 (dd,  $J=8,67, 2,26$  Hz, 1 H) 6,73 (d,  $J=2,26$  Hz, 1 H) 6,92 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,81 (d,  $J=8,67$  Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 151

### 2-Hidroxi-4-([3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil)amino)benzoato trifluoroacetato de 4-(dimetilamino)butilo

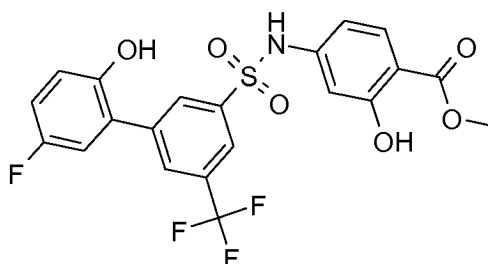


Una mezcla de cloruro de 3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)benzenosulfonilo (137 mg, 0,5 mmol), ácido 4-aminosalicílico (153 mg, 1 mmol) y piridina (396 mg, 5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a 50 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice,  $\text{CHCl}_3$ +ácido fórmico al 0,5 %). El intermedio, ácido 2-hidroxi-4-([3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil)amino)benzoico, se obtuvo con un rendimiento 41 % (80 mg). MS (ESI+)  $m/z$  391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-([3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil)amino)benzoico (26 mg, 67  $\mu\text{mol}$ ), 4-(dimetilamino)-1-butanol (78 mg, 0,67 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,4 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) y N,N'-diclohexilcarbodiimida (41 mg, 0,20 mmol) se agitó en THF (1 ml) durante una noche a temperatura ambiente y adicionalmente a 60 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH. El compuesto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 6 % (2,5 mg). MS (ESI+) calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ : 489,139212, observado 489,140522.

## Ejemplo 152

### 4-([5'-Fluoro-2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo

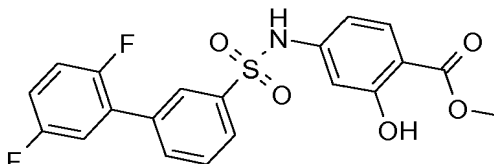


30

El producto se preparó a partir de 4-([3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 5) (0,023 g, 0,050 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (0,008 g, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 79 % (19,1 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,91 (s, 3 H) 5,51 (s a, 1 H) 6,65 (dd, J=8,70, 2,22 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,22 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J=8,85, 4,51 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=8,77, 3,05 Hz, 1 H) 7,00 (ddd, J=8,85, 7,74, 3,05 Hz, 1 H) 7,09 (s a, 1 H) 7,74 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,97 - 8,00 (m, 1 H) 8,07 - 8,11 (m, 1 H) 8,32 (t, J=1,69 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 486 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 153

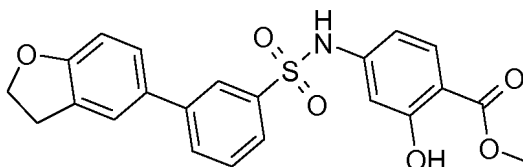
##### 4-([2',5'-Difluorobifenil-3-il]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo



El producto se preparó a partir de 4-([3-bromofenil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (0,019 g, 0,050 mmol) y ácido 2,5-difluorofenilborónico (0,008 g, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 72 % (15,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 6,66 (dd, J=8,60, 2,25 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 6,84 (s a, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,57 (dd, J=7,94, 7,81 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 7,72 - 7,75 (ddt, J=7,81, 1,66, 1,12 Hz, 1 H) 7,89 (ddd, J=7,94, 1,95, 1,10 Hz, 1 H) 8,01 - 8,04 (m, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 154

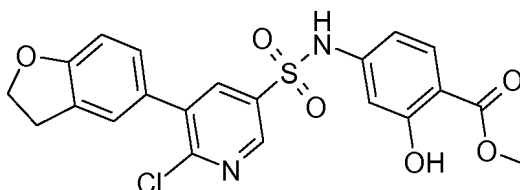
##### 4-([3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo



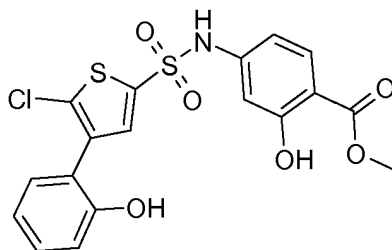
El producto se preparó a partir de 4-([3-bromofenil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 4) (0,019 g, 0,050 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (0,008 g, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 82 % (17,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,27 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,63 (t, J=8,70 Hz, 2 H) 6,64 (dd, J=8,70, 2,20 Hz, 1 H) 6,69 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 6,85 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,49 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 7,70 (ddd, J=7,83, 1,87, 1,06 Hz, 1 H) 7,76 (ddd, J=7,83, 1,87, 1,06 Hz, 1 H) 8,00 (t, J=1,87 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 155

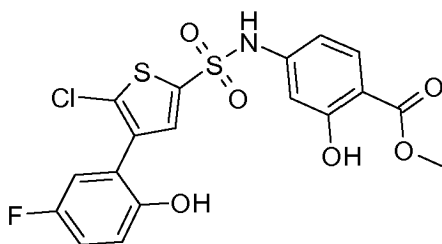
##### 4-([6-cloro-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo



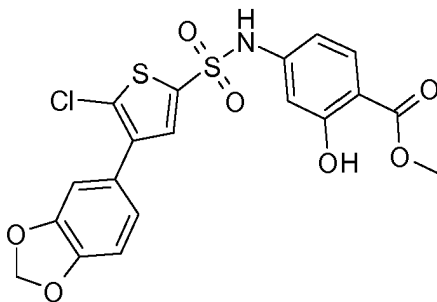
El producto se preparó a partir de 4-([5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 8) (0,021 g, 0,050 mmol) y ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (0,008 g, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (9,0 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,28 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,66 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 6,67 (dd, J=8,70, 2,25 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,09 (s a, 1 H) 7,12 - 7,15 (ddt, J=8,24, 2,07, 0,77 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,76 (d, J=8,70 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 8,75 (d, J=2,50 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 461 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 156, Procedimiento General 10****4-([5-Cloro-4-(2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

Una mezcla de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (0,21 g, 0,50 mmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,11 g, 0,50 mmol), DIPEA (0,26 g, 2,0 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mg, 0,010 mmol) en dioxano acuoso (5 ml de dioxano, 0,7 ml de agua) se calentó a 80 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadieron EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M, agua y salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc al 20-40 % en hexano). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,12 g, 56 %). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,64 (s, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 5,00 (s a, 1 H) 6,71 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=8,09, 0,76 Hz, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 7,26 (dd, J=7,63, 1,53 Hz, 1 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,79 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 157****4-([5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (0,21 g, 0,50 mmol) y ácido (5-fluoro-2-hidroxifenil)borónico (0,078 g, 0,50 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 10, descrito en el Ejemplo 156, con un tiempo de reacción modificado (1 día). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 44 % (0,10 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 5,07 (s a, 1 H) 6,70 (dd, J=8,67, 2,21 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 2 H) 7,06 (s a, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,78 (d, J=8,67 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 458 [M+H]<sup>+</sup>.

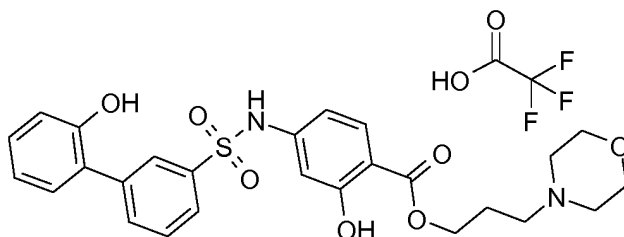
**Ejemplo 158****4-([4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo**

El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 3) (0,21 g, 0,50 mmol) y ácido 3,4-metilenodioxibencenoborónico (0,083 g, 0,50 mmol) de acuerdo con el

Procedimiento General 10, descrito en el Ejemplo 156, con un tiempo de reacción modificado (1 día). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 36 % (0,085 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,71 (dd, *J*=8,70, 2,25 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=2,25 Hz, 1 H) 6,86 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H) 6,92 (dd, *J*=8,05, 1,80 Hz, 1 H) 6,94 (s a, 1 H) 6,94 (d, *J*=1,80 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 468 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 159

#### 2-Hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]benzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo

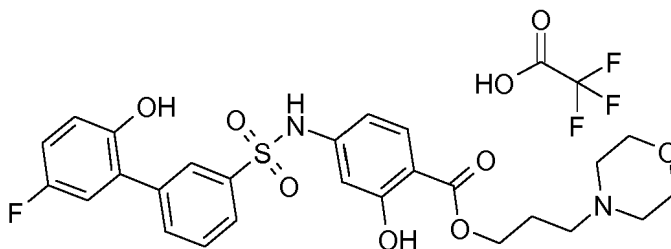


Una mezcla de 2-hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]benzoato de metilo (Ejemplo 82) (0,14 g, 0,35 mmol) en NaOH 1 M (2 ml) se agitó a 60 °C durante 6 h. La solución acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O, se acidificó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> conc. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en agua/MeOH produciendo ácido 2-hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]benzoico (83 mg, 63 %). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 6,68 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,54 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 8,10 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 386 [M+H]<sup>+</sup>.

El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[[(2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]benzoico (0,019 g, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)-morfolina (15 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 32 % (9,8 mg). MS (ESI+) *m/z* 513 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 160

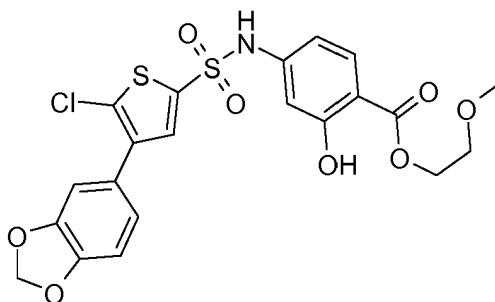
#### 4-[[[(5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi]benzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[[(5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi]benzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)-morfolina (15 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 26 % (8,1 mg). MS (ESI+) *m/z* 531 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 161

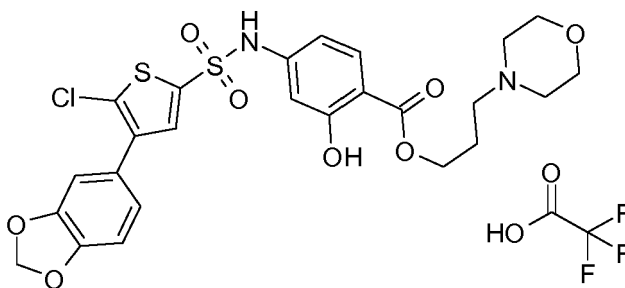
#### 4-[[[(4-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxi]benzoato de 2-metoxietilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 17) (0,023 g, 0,050 mmol) y metoxietanol (8 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (9,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,42 (s, 3 H) 3,70 - 3,74 (m, 2 H) 4,46 - 4,50 (m, 2 H) 6,02 (s, 2 H) 6,71 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=8,24, 1,83 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,84 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 512 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 162

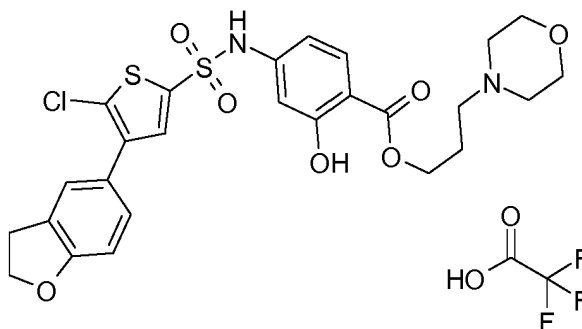
10 **4-((4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo**



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-((4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 17) (0,023 g, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)-morfolina (15 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 28 % (9,9 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,24 (s a, 2 H) 2,83 (s a, 2H) 3,07 (s a, 2H) 3,53 (s a, 2H) 3,95 (s a, 4 H) 4,41 (t, J=6,10 Hz, 2 H) 6,02 (s, 2 H) 6,71 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,93 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J=7,43, 1,83 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=1,53 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,75 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 10,75 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 581 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 163

20 **4-((5-Cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo**



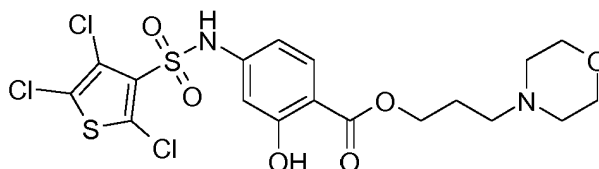
25 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 2) (0,023 g, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)-morfolina (15 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del



29 % (10 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,24 (s a, 2 H) 2,83 (s a, 2 H) 3,08 (s a, 2 H) 3,26 (t,  $J=8,70$  Hz, 2 H) 3,52 (s a, 2H) 3,96 (s a, 4 H) 4,40 (t,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 4,63 (t,  $J=8,70$  Hz, 2 H) 6,71 (dd,  $J=8,70$ , 2,29 Hz, 1 H) 6,80 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,84 (d,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 7,23 (dd,  $J=8,24$ , 1,83 Hz, 1 H) 7,31-7,33 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 10,75 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  579  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 5 Ejemplo 164

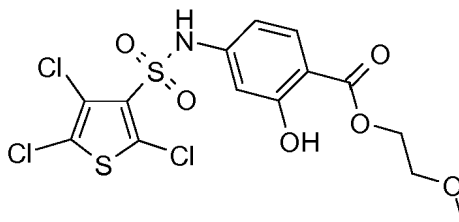
##### 2-Hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo



El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y 4-(3-hidroxipropil)-morfolina (41 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. Después de la purificación, el compuesto se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (ac. sat.). La concentración de la fase orgánica dio el compuesto del título con un rendimiento del 35 % (10 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 2,19 - 2,75 (m, 6 H) 3,55 - 3,90 (m, 4 H) 4,39 (t,  $J=6,33$  Hz, 2 H) 6,67 (dd,  $J=8,70$ , 2,21 Hz, 1 H) 6,71 (d,  $J=2,21$  Hz, 1 H) 7,75 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 10,89 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 Ejemplo 165

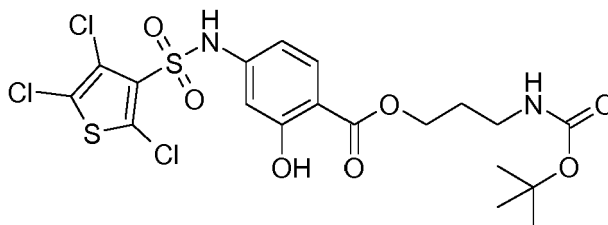
##### 2-Hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoato de 2-metoxietilo



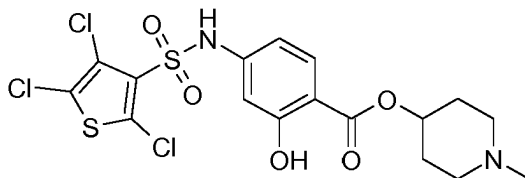
El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y metoxietanol (22 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 38 % (8,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,41 (s, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 2 H) 4,45 - 4,48 (m, 2 H) 6,67 (dd,  $J=8,70$ , 2,29 Hz, 1 H) 6,70 (d,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 166

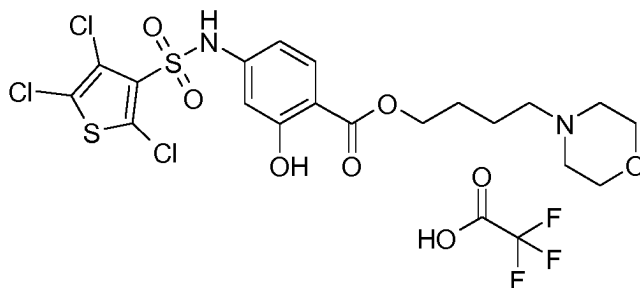
##### 2-Hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo



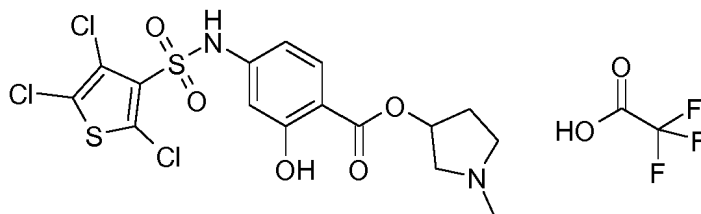
El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[[(2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y (3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (59 mg, 0,34 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 40 % (11 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 9 H) 1,96 (quin,  $J=6,33$  Hz, 2 H) 3,28 (c,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 4,40 (t,  $J=6,10$  Hz, 2 H) 4,69 (s a, 1 H) 6,67 (dd,  $J=8,54$ , 2,14 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,77 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  581  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**Ejemplo 167****2-Hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoato de 1-metilpiperidin-4-ilo**

5 El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y 1-metilpiperidin-4-ol (32 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. Después de la purificación, el compuesto se disolvió en EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (ac. sat.). La concentración de la fase orgánica dio el compuesto del título con un rendimiento del 15 % (3,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,26 - 2,42 (m, 5 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 1 H) 6,68 (dd, *J*=8,70, 1,98 Hz, 1 H) 6,72 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,99 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 499 [M+H]<sup>+</sup>.

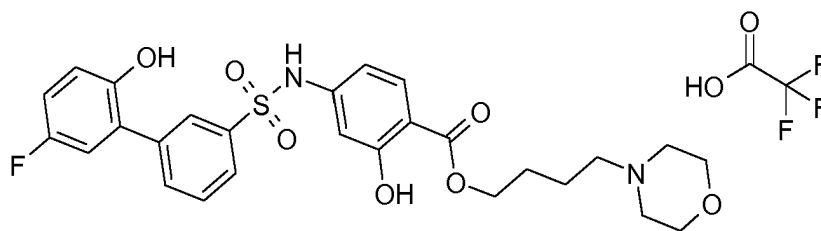
**Ejemplo 168****2-Hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoato trifluoroacetato de 4-morfolin-4-ilbutilo**

15 El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoico (Intermedio 18) (0,020 g, 0,050 mmol) y 4-morfolin-4-ilbutan-1-ol (48 mg, 0,30 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 65 % (18 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,79 - 1,86 (m, 2 H) 1,92 (s a, 2 H) 2,77 (s a, 2 H) 3,00 (s a, 2 H) 3,46 (s a, 2 H) 3,97 (s a, 4 H) 4,29 - 4,38 (m, 2 H) 6,64 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,18 (s a, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 543 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 169****2-Hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoato trifluoroacetato de 1-metilpirrolidin-3-ilo**

25 El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino}benzoico (Intermedio 18) (0,020 g, 0,050 mmol) y 1-metilpirrolidin-3-ol (30 mg, 0,30 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 49 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,27 - 2,39 (m, 1 H) 2,50 - 2,68 (m, 1 H) 2,95 (s a, 3 H) 3,44 - 3,86 (m, 4 H) 5,61 - 5,66 (m, 1 H) 6,71 - 6,75 (m, 2 H) 7,80 - 7,85 (m, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 485 [M+H]<sup>+</sup>.

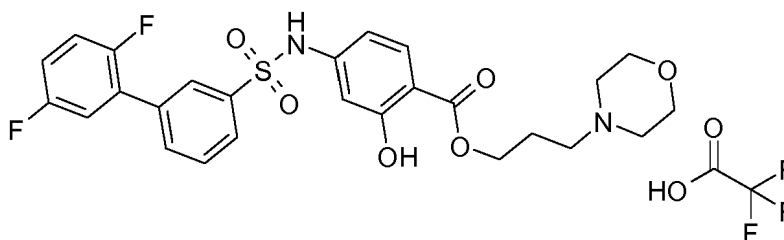
**Ejemplo 170, Procedimiento General 11****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 4-morfolin-4-ilbutilo**



Una mezcla de ácido 4-[[[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (20 mg, 0,050 mmol) y cloruro de tionilo (18 mg, 0,15 mmol) en MeCN (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen con una corriente de nitrógeno y una solución de 4-morfolin-4-ilbutan-1-ol (40 mg, 0,25 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 31 % (10,2 mg). MS (ESI+)  $m/z$  545 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 171

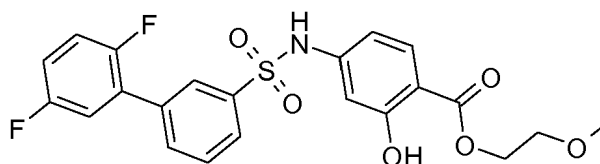
#### 4-[[[2',5'-Difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 19) (20 mg, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxipropil)morfolina (36 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 73 % (24 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,04 (s a, 2 H) 2,93 - 3,26 (m, 4 H) 3,40 - 3,69 (m, 4 H) 3,97 (s a, 2 H) 4,30 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 6,71 - 6,77 (m, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,69 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,73 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,84-7,92 (m, 2 H) 8,00-8,06 (m, 1 H) 9,51 (s a, 1 H) 10,56 (s a, 1 H) 10,98 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  533 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 172

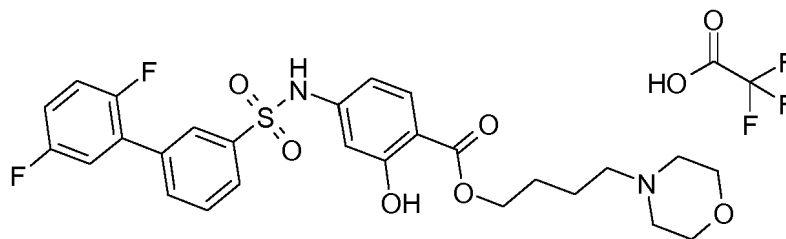
#### 4-[[[2',5'-Difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 19) (20 mg, 0,050 mmol) y metoxietanol (19 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 76 % (18 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,27 (s, 3 H) 3,58 - 3,64 (m, 2 H) 4,32 - 4,39 (m, 2 H) 6,71 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,70, 1,98 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H) 7,65 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,72 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,00-8,05 (m, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 10,96 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  464 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 173

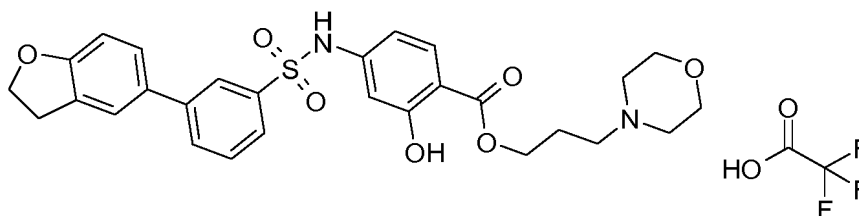
#### 4-[[[2',5'-Difluorobifenil-3-il]sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 4-morfolin-4-ilbutilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3-(2,5-difluorobifenil-3-il)sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 19) (20 mg, 0,050 mmol) y 4-morfolin-4-ilbutan-1-ol (40 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (20 mg). MS (ESI+)  $m/z$  547 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 174

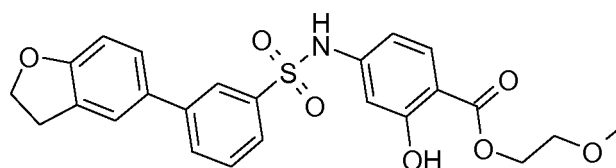
4-[[3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 20) (21 mg, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxipropil)-morfolina (36 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69 % (22 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,25 (t, *J*=8,85 Hz, 2 H) 4,29 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 4,59 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H) 6,71 - 6,77 (m, 2 H) 6,88 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,62 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J*=9,15 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 9,50 (s a, 1 H) 10,56 (s a, 1 H) 10,89 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  539 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 175

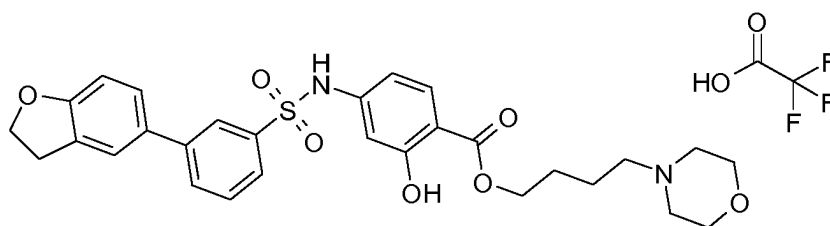
4-[[3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 20) (21 mg, 0,050 mmol) y metoxietanol (19 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 41 % (9,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,24 (t, *J*=8,85 Hz, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 4,32 - 4,39 (m, 2 H) 4,59 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H) 6,70-6,73 (m, 1 H) 6,74 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,24, 2,14 Hz, 1 H) 7,49-7,53 (m, 1 H) 7,62 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,98 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H) 10,86 (s a, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  470 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 176

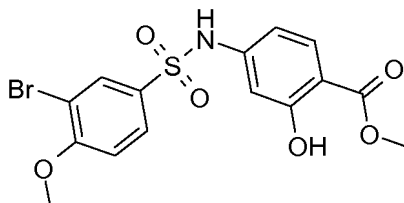
4-[[3-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 4-morfolin-4-ilbutilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-((3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 20) (21 mg, 0,050 mmol) y 4-morfolin-4-ilbutan-1-ol (40 mg, 0,25 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69 % (23 mg). MS (ESI+)  $m/z$  553 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 177

#### 4-((3-Bromo-4-metoxifenil)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de metilo

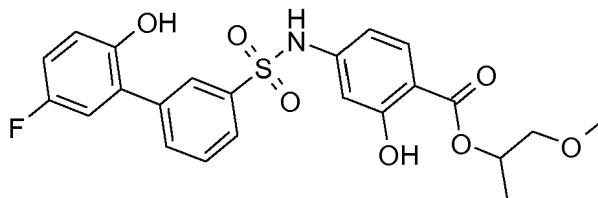


10 Una solución de 2-bromoanisol (5,00 g, 26,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se enfrió sobre hielo. Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (9,3 g, 80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante una noche y después se añadió lentamente a una solución agitada de salmuera. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El intermedio cloruro de 3-bromo-4-metoxibencenosulfonilo se obtuvo con un rendimiento del 97 % (7,33 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,03 (s, 3 H) 7,04 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,99 (dd,  $J=8,85, 2,44$  Hz, 1 H) 8,22 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  249 [M-Cl]<sup>+</sup>.

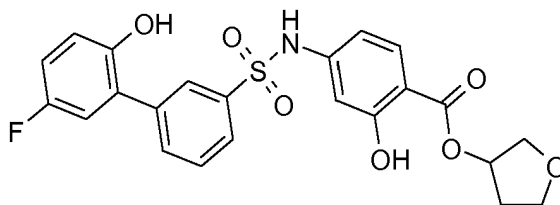
15 Una mezcla de cloruro de 3-bromo-4-metoxibencenosulfonilo (2,86 g, 10 mmol), 4-amino-salicilato de metilo (1,84 g, 11 mmol) y piridina (0,87 g, 11 mmol) en MeCN (100 ml) se agitó a 80 °C durante 1 día. Se añadieron agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó en tolueno/heptano. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 78 % (3,26 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 6,66 - 6,73 (m, 2 H) 7,28 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,81 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 7,96 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 10,58 (s, 1 H) 10,81 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  416 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 178, Procedimiento General 12

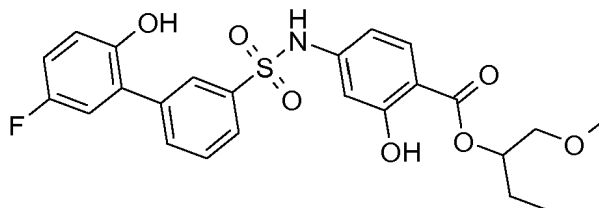
#### 4-((5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-metiletilo



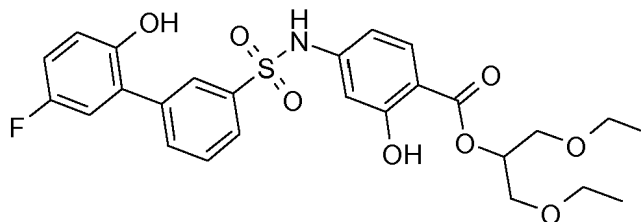
25 Una mezcla de ácido 4-((5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol), 1-metoxi-2-propanol (400 μl) y ácido sulfúrico conc. (40 μl) se agitó a 80 °C durante 1 semana. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 33 % (7,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (d,  $J=6,41$  Hz, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 5,16 - 5,21 (m, 1 H) 6,70 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,74 (dd,  $J=8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 6,96 (dd,  $J=9,00, 5,03$  Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd,  $J=9,61, 3,20$  Hz, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 2 H) 7,78 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 7,83 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 8,10 (t,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  476 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 179****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo**

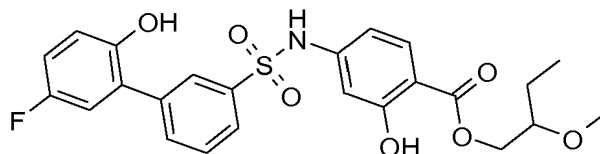
5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 3-hidroxitetrahidrofurano (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 30 % (7,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,98 - 2,05 (m, 1 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 3 H) 5,40 - 5,44 (m, 1 H) 6,70 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,05 Hz, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 8,10 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 474 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 180****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 1-(metoximetil)propilo**

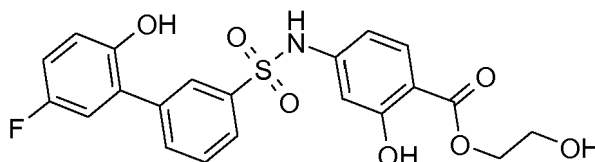
15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 1-metoxi-2-butanol (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 18 % (4,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,56 - 1,70 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,45 - 3,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,55 (m, 1 H) 5,06 - 5,12 (m, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,36 Hz, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 8,11 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 490 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 181****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo**

25 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 1,3-dietoxi-2-propanol (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 17 % (4,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,05 (t, *J*=7,02 Hz, 6 H) 3,37 - 3,50 (m, 4 H) 3,53 - 3,61 (m, 4 H) 5,18 - 5,27 (m, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,05 Hz, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 2 H) 7,78 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,11 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 534 [M+H]<sup>+</sup>.

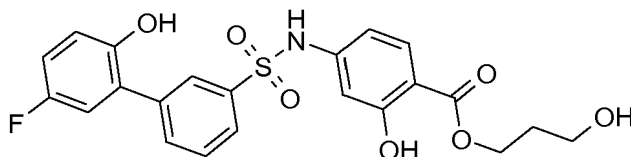
**Ejemplo 182****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-metoxibutilo**

5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 2-metoxi-1-butanol (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 57 % (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,46 - 1,55 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 4,18 (dd, *J*=11,75, 5,65 Hz, 1 H) 4,34 (dd, *J*=11,75, 3,81 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,74 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,36 Hz, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,84 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,11 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 10,92 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 490 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 183****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-hidroxietilo**

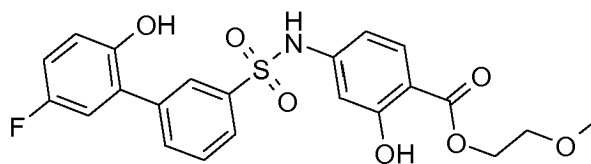
15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y etilenglicol (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con un tiempo de reacción modificado de 1 día. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 100 % (22 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,60 - 3,70 (m, 2 H) 4,23 - 4,29 (m, 2 H) 4,90 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,70, 1,98 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=9,15, 4,88 Hz, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,12 (dd, *J*=9,46, 3,05 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,83 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,11 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

El Ejemplo 183 también se preparó en una escala de 6 g de acuerdo con un protocolo similar con algunos cambios menores, tal como una temperatura inferior (50 °C durante 1 semana) y tratamiento de extracción (EtOAc).

**Ejemplo 184****25 4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 3-hidroxipropilo**

30 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 1,3-propanodiol (400 µl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con un tiempo de reacción modificado de 1 día. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (16 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,77 - 1,86 (m, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 4,30 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H) 4,57 (t, *J*=5,03 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,36 Hz, 1 H) 7,63 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 8,10 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,62 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 462 [M+H]<sup>+</sup>.

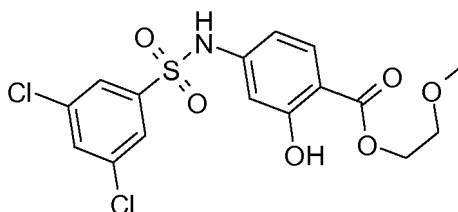
**35 Ejemplo 185****4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo**



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5-(2-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonyl]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 16) (0,040 g, 0,10 mmol) y metoxietanol (0,038 g, 0,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 11, descrito en el Ejemplo 170, con un tiempo de reacción modificado (1 h). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 74 % (34 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,42 (s, 3 H) 3,69 - 3,75 (m, 2 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 4,99 (s a, 1 H) 6,62 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 6,71-6,75 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 6,86 (dd, *J*=8,85, 4,58 Hz, 1 H) 6,93 (dd, *J*=8,70, 2,90 Hz, 1 H) 6,95 - 7,01 (m, 1 H) 7,58 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J*=6,71 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 462 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 186

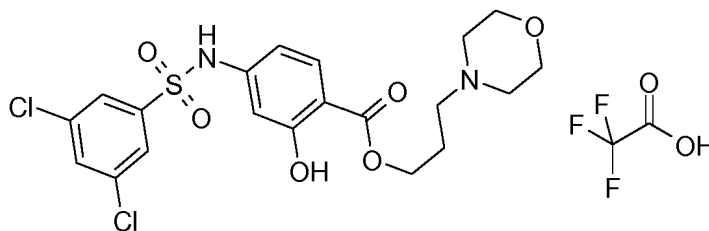
#### 10 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 2-metoxietanol (15 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 58 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,41 (s, 3 H) 3,69 - 3,72 (m, 2 H) 4,45 - 4,49 (m, 2 H) 6,63 (dd, *J*=8,54, 2,44 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,54 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 7,81 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 187

#### 20 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo

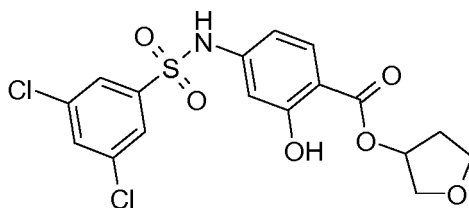


El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)morfolina (29 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 65 % (19 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 2,74 - 2,99 (m, 2 H) 3,11 - 3,22 (m, 2 H) 3,45 - 3,67 (m, 2 H) 3,90 - 4,09 (m, 4 H) 4,39 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 6,62 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,17 (s a, 1 H) 7,54 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,70 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 10,68 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 489 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 188

#### 25 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo

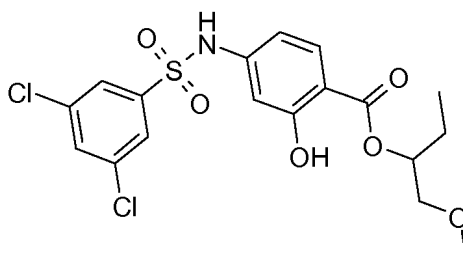




5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 3-hidroxitetrahydrofurano (18 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 67 % (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,11 - 2,18 (m, 1 H) 2,25 - 2,32 (m, 1 H) 3,90 (td, *J*=8,47, 4,42 Hz, 1 H) 3,93 - 4,01 (m, 3 H) 5,53 (dddd, *J*=6,37, 4,31, 1,98, 1,68 Hz, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,75 (s a, 1 H) 7,55 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 7,75 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 432 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 189

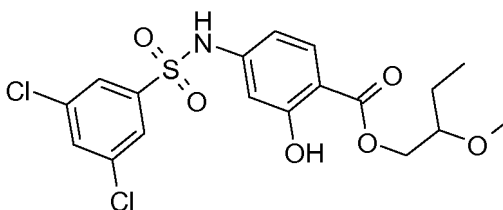
#### 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 1-(metoximetil)propilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 1-metoxi-2-butanol (21 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 60 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,96 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,73 (quin, *J*=7,25 Hz, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 3,53 (dd, *J*=10,68, 3,66 Hz, 1 H) 3,57 (dd, *J*=10,68, 6,10 Hz, 1 H) 5,18 - 5,23 (m, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,54, 2,44 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,73 (s a, 1 H) 7,55 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 190

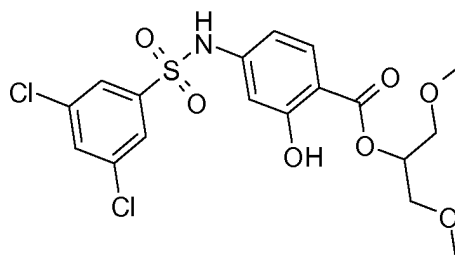
#### 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxibutilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 2-metoxi-1-butanol (21 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 70 % (16 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,62 (cd, *J*=7,07, 2,59 Hz, 2 H) 3,39 - 3,43 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,27 (dd, *J*=11,60, 5,80 Hz, 1 H) 4,41 (dd, *J*=11,75, 3,81 Hz, 1 H) 6,63 (dd, *J*=8,54, 2,44 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,73 (s a, 1 H) 7,55 (t, *J*=1,83 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,83 Hz, 2 H) 7,78 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 448 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 191

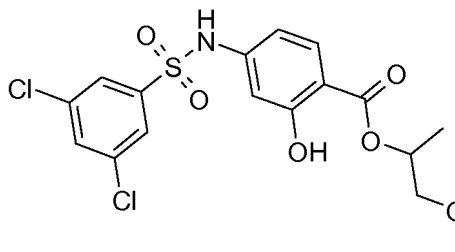
#### 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (24 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 71 % (16 mg).  $^1\text{H RMN}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,37 (s, 6 H) 3,64 (dd,  $J=10,68$ , 4,30 Hz, 2 H) 3,66 (dd,  $J=10,68$ , 5,80 Hz, 2 H) 5,35 - 5,41 (m, 1 H) 6,63 (dd,  $J=8,54$ , 2,14 Hz, 1 H) 6,65 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,55 (t,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=1,83$  Hz, 2 H) 7,81 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 192

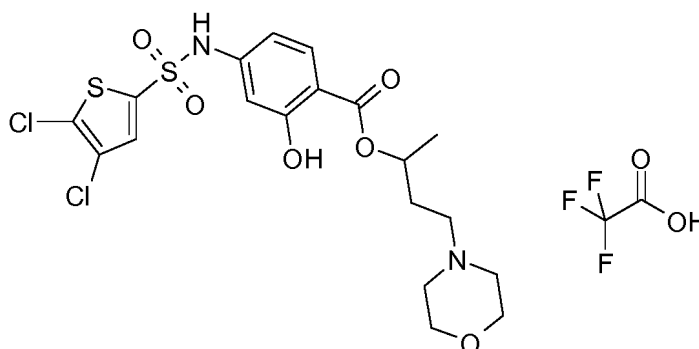
#### 4-[[3,5-Diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-metiletilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 21) (0,018 g, 0,050 mmol) y 1-metoxi-2-propanol (18 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 82 % (18 mg).  $^1\text{H RMN}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,34 (d,  $J=6,41$  Hz, 3 H) 3,38 (s, 3 H) 3,50 (dd,  $J=10,68$ , 3,66 Hz, 1 H) 3,56 (dd,  $J=10,68$ , 6,41 Hz, 1 H) 5,29 - 5,38 (m, 1 H) 6,63 (d,  $J=8,54$ , 2,14 Hz, 1 H) 6,64 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,54 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,73 (d,  $J=1,83$  Hz, 2 H) 7,78 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

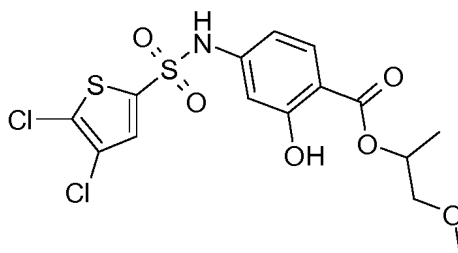
### Ejemplo 193

#### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 1-metil-3-morfolin-4-ilpropilo

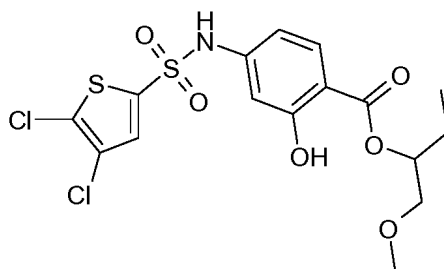


20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 7) (0,018 g, 0,050 mmol) y 4-(morfolin-4-il)butan-2-ol (16 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 56 % (17 mg).  $^1\text{H RMN}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,41 (d,  $J=6,10$  Hz, 3 H) 2,07 - 2,29 (m, 2 H) 2,73 - 2,92 (m, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 2 H) 3,47 - 3,62 (m, 2 H) 3,92 - 4,04 (m, 4 H) 5,16 - 5,22 (m, 1 H) 6,65 (dd,  $J=8,54$ , 2,14 Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,76 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

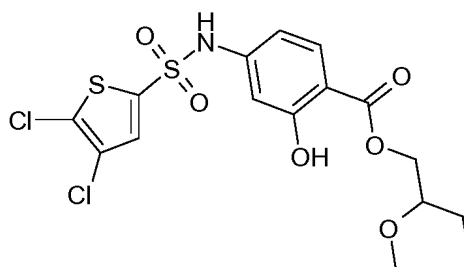
25

**Ejemplo 194****4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-metiletilo**

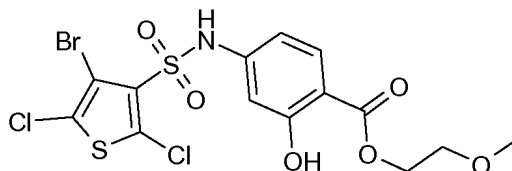
5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (Intermedio 7) (0,018 g, 0,050 mmol) y 1-metoxi-2-propanol (18 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (d, *J*=6,41 Hz, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,51 (dd, *J*=10,68, 3,97 Hz, 1 H) 3,57 (dd, *J*=10,68, 6,41 Hz, 1 H) 5,30 - 5,37 (m, 1 H) 6,66 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 195****4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 1-(metoximetil)propilo**

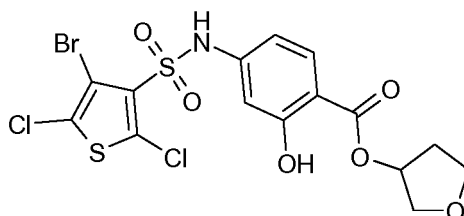
15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 1-metoxi-2-butanol (23 μl, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (8,8 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:CD<sub>3</sub>OD 6:1) δ ppm 0,88 (t, *J*=7,48 Hz, 3 H) 1,59 - 1,69 (m, 1 H) 1,65 - 1,73 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,49 (dd, *J*=10,99, 3,67 Hz, 1 H) 3,53 (dd, *J*=10,99, 6,54 Hz, 1 H) 5,13 (dddd, *J*=7,50, 6,54, 5,44, 3,67 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,79 (dd, *J*=8,70, 2,14 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 196****20 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxibutilo**

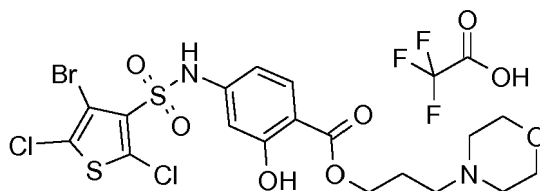
25 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoico (18,4 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 2-metoxi-1-butanol (23 μl, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (17,4 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>:CD<sub>3</sub>OD 6:1) δ ppm 0,90 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H) 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 3,41 (tdd, *J*=6,40, 5,72, 3,66 Hz, 1 H) 4,21 (dd, *J*=11,67, 5,72 Hz, 1 H) 4,38 (dd, *J*=11,67, 3,66 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 6,79 (dd, *J*=8,62, 2,21 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,70 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 197****4-[[4-Bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo**

5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (19,3 mg, 0,043 mmol) (Intermedio 22) y 2-metoxi-etanol (14  $\mu$ l, 0,172 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 37 % (8,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ : $\text{CD}_3\text{OD}$  6:1)  $\delta$  ppm 3,28 (s, 3 H) 3,61 - 3,65 (m, 2 H) 4,36 - 4,40 (m, 2 H) 6,67 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,69 (dd,  $J=8,70, 2,14$  Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

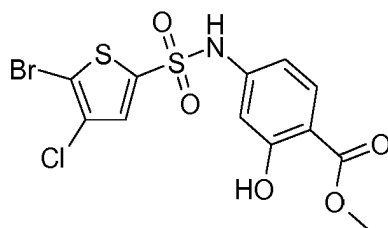
**Ejemplo 198****10 4-[[4-Bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo**

15 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (19,3 mg, 0,043 mmol) (Intermedio 22) y 3-hidroxitetrahidrofurano (14  $\mu$ l, 0,172 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 45 % (10,1 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ : $\text{CD}_3\text{OD}$  6:1)  $\delta$  ppm 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H) 3,75 (td,  $J=8,35, 4,50$  Hz, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 3 H) 5,43 - 5,47 (m, 1 H) 6,66 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,68 (dd,  $J=8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  516  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 199****4-[[4-Bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo**

20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoico (19,3 mg, 0,043 mmol) (Intermedio 22) y 4-(3-hidroxipropil)morfolina (24  $\mu$ l, 0,172 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60 con un tiempo de reacción modificado (2 días). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 41 % (12,0 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,24 - 2,32 (m, 2 H) 2,81- 2,94 (m, 2 H) 3,14 - 3,22 (m, 2 H) 3,54-3,65 (m, 2 H) 3,90 - 4,08 (m, 4 H) 4,40 (t,  $J=5,95$  Hz, 2 H) 6,67 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,74 (d,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 10,67 (s a, 1 H) 13,54 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  573  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

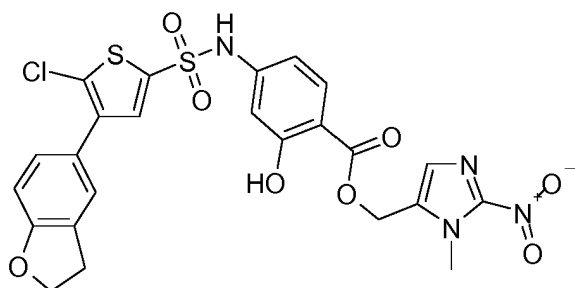
**Ejemplo 200****4-[[5-Bromo-4-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo**



5 El producto se preparó a partir de 4-amino-salicilato de metilo (0,46 g, 2,8 mmol) y cloruro de 5-bromo-4-clorotiofeno-2-sulfonilo (0,68 g, 2,3 mmol) como se ha descrito para el Intermedio 23. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 61 % (0,60 g). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,95 (s, 3 H) 6,69 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,83 (s a, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 201

**4-([5-Cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo**

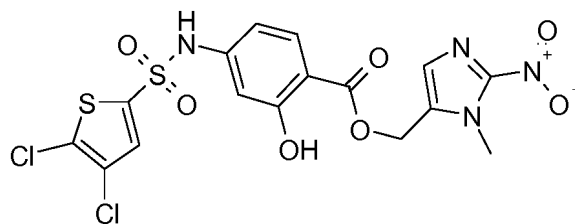


10 El producto se preparó a partir de ácido 4-([5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 2) (0,023 g, 0,050 mmol) y (3-metil-2-nitro-3H-imidazol-4-il)-metanol (16 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 31 % (9,2 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,21 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,57 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 6,76 (dd, *J*=8,85, 1,83 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,28 (dd, *J*=8,39, 1,68 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 10,48 (s, 1 H) 11,20 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 591 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Ejemplo 202

**4-([4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo**

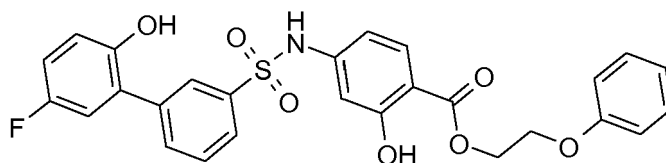


20 El producto se preparó a partir de ácido 4-([4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 7) (0,018 g, 0,050 mmol) y (3-metil-2-nitro-3H-imidazol-4-il)-metanol (16 mg, 0,10 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 56 % (14 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,98 (s, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 6,74 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,77 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,73 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 11,31 (s a, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 507 [M+H]<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 203

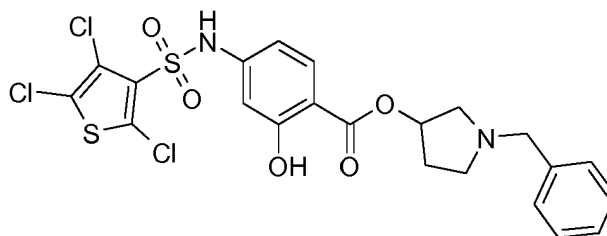
**4-([5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil)amino)-2-hidroxibenzoato de 2-fenoxietilo**



El producto se preparó a partir de ácido 4-[[5-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoico (Intermedio 16) (0,020 g, 0,050 mmol) y 2-fenoxietanol (400  $\mu$ l) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con un tiempo de reacción modificado (1 día). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 59 % (15 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,25 - 4,33 (m, 2 H) 4,52 - 4,62 (m, 2 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 6,89 - 6,99 (m, 4 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd,  $J=9,61$ , 3,20 Hz, 1 H) 7,23-7,32 (m, 2 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,77 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,83 (d,  $J=7,63$  Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  524  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 204

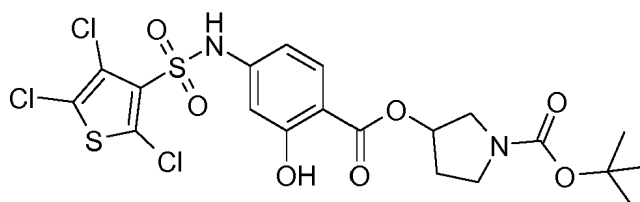
#### 10 2-Hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonyl]amino}benzoato de 1-bencilpirrolidin-3-ilo



El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonyl]amino}benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y 1-bencilpirrolidin-3-ol (50 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. Después de la cromatografía preparativa, el compuesto se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (ac. sat.). La eliminación de los disolventes dio el compuesto del título con un rendimiento del 17 % (4,7 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,95 - 2,04 (m, 1 H) 2,32 - 2,41 (m, 1 H) 2,49 - 2,57 (m, 1 H) 2,73 - 2,80 (m, 1 H) 2,80 - 2,87 (m, 1 H) 2,88 - 2,94 (m, 1 H) 3,64 (d,  $J=12,21$  Hz, 1 H) 3,70 (d,  $J=12,21$  Hz, 1 H) 5,36 - 5,45 (m, 1 H) 6,68 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 6,70 (s, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 5 H) 7,78 (d,  $J=7,63$  Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 20 Ejemplo 205

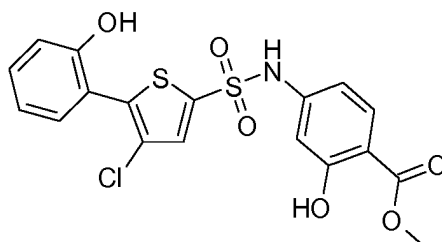
#### 3-[[2-Hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonyl]amino}benzoil]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo



El producto se preparó a partir de ácido 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonyl]amino}benzoico (Intermedio 18) (0,019 g, 0,048 mmol) y 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (53 mg, 0,28 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 7, descrito en el Ejemplo 59. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 35 % (10 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,47 (s, 9 H) 2,12 - 2,23 (m, 2 H) 3,41 - 3,60 (m, 2 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 5,49 - 5,53 (m, 1 H) 6,67 (dd,  $J=8,70$ , 2,29 Hz, 1 H) 6,72 (d,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,70$  Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  593  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### Ejemplo 206

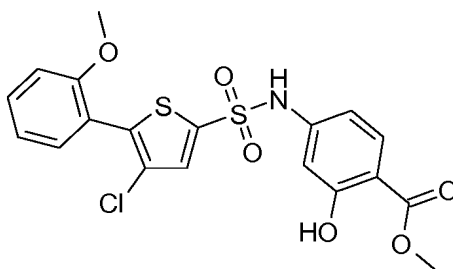
#### 30 4-[[4-Cloro-5-(2-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonyl]amino-2-hidroxi benzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de 4-((5-bromo-4-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 23) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 2-hidroxibencenoborónico (10 mg, 0,075 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 50 % (11 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 6,77 - 6,82 (m, 2 H) 6,89 (td, *J*=7,55, 1,07 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J*=8,24, 0,92 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,43 (dd, *J*=7,63, 1,53 Hz, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 2 H) 10,34 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 440 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 207

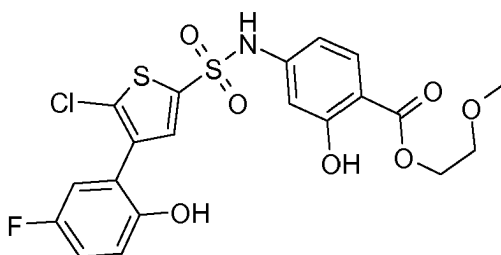
##### 4-((4-Cloro-5-(2-metoxifenil)tiofen-2-il)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



10 El producto se preparó a partir de 4-((5-bromo-4-cloro-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 23) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (11 mg, 0,075 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 42 % (10 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,79 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 6,78 - 6,83 (m, 2 H) 7,05 (td, *J*=7,55, 1,07 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=7,63, 1,83 Hz, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 10,63 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 454 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 208

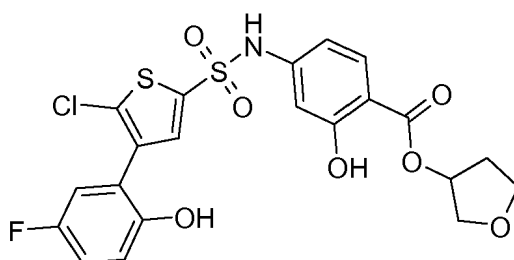
##### 4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 24) (22 mg, 0,050 mmol) y 2-metoxietanol (200 μl) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con una temperatura de reacción modificada de 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 81 % (20 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,28 (s, 3 H) 3,60 - 3,66 (m, 2 H) 4,34 - 4,42 (m, 2 H) 6,77 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,80 (dd, *J*=8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J*=9,00, 4,73 Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H) 10,60 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 209

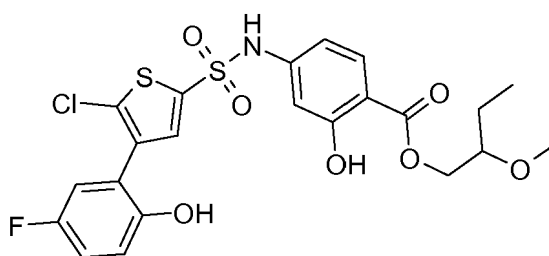
##### 4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 24) (22 mg, 0,050 mmol) y 3-hidroxitetrahidrofurano (200  $\mu$ l) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con una temperatura de reacción modificada de 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 39 % (9,9 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 2,01 - 2,07 (m, 1 H) 2,18 - 2,25 (m, 1 H) 3,72 - 3,78 (m, 1 H) 3,80 - 3,88 (m, 3 H) 5,43 - 5,47 (m, 1 H) 6,74 - 6,77 (m, 1 H) 6,78 - 6,81 (m, 1 H) 6,94 (dd,  $J=8,85, 4,88$  Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H) 11,24 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  514  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 210

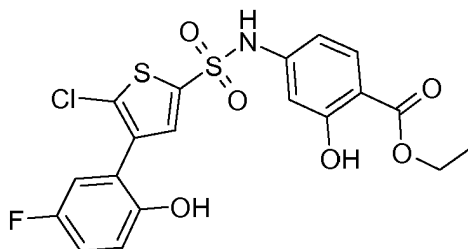
10 **4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxibutilo**



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 24) (22 mg, 0,050 mmol) y 2-metoxi-1-butanol (200  $\mu$ l) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con una temperatura de reacción modificada de 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 76 % (20 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0,89 (t,  $J=7,48$  Hz, 3 H) 1,50 - 1,57 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 4,21 (m, 1 H) 4,37 (dd,  $J=11,60, 3,66$  Hz, 1 H) 6,78 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,80 (dd,  $J=8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 6,94 (dd,  $J=8,85, 4,88$  Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,73 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 10,61 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  530  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 211

20 **4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de etilo**



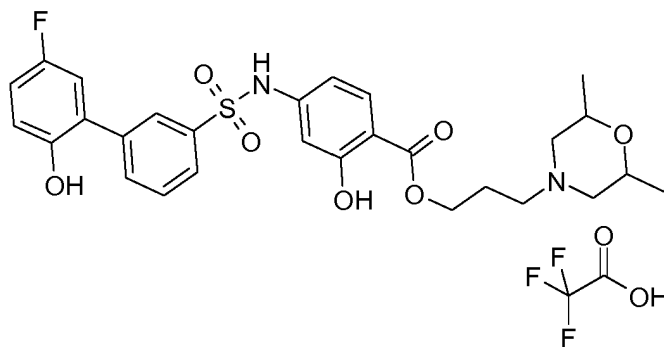
25 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 24) (22 mg, 0,050 mmol) y etanol (200  $\mu$ l) de acuerdo con el Procedimiento General 12, descrito en el Ejemplo 178 con una temperatura de reacción modificada de 60 °C. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 92 % (22 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,30 (t,  $J=7,02$  Hz, 3 H) 4,31 (c,  $J=7,02$  Hz, 2 H) 6,76 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,79 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,94 (dd,  $J=8,85, 4,88$  Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,72 (d,  $J=8,85$  Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 11,23 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 212, Procedimiento General 13

**4-((5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-(2,6-**



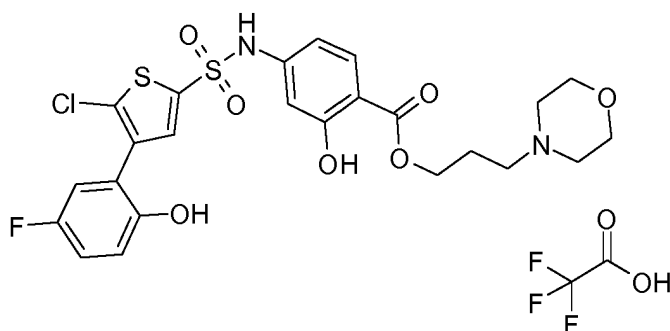
## dimetilmorfolin-4-il)propilo



Una mezcla de 4-((5-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 25) (14 mg, 0,027 mmol) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina (23 mg, 0,20 mmol) en MeCN (0,4 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 46 % (8,3 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,41 Hz, 6 H) 2,23-2,30 (m, 2 H) 2,37 (t, *J*=10,99 Hz, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 3,52 (d, *J*=11,29 Hz, 2 H) 4,01 - 4,09 (m, 2 H) 4,31 - 4,37 (m, 2 H) 6,46 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,80 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 2 H) 7,54 - 7,58 (m, 1 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 8,45 (t, *J*=1,68 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 559 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 213

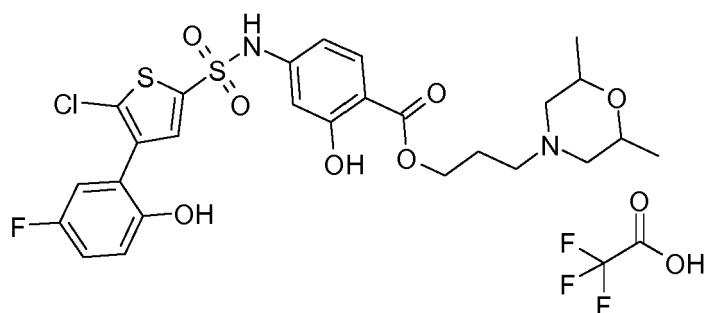
## 4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo



El producto se preparó a partir de 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 26) (16 mg, 0,029 mmol) y morfolina (23 mg, 0,27 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 13, descrito en el Ejemplo 212. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 74 % (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,29 (s a, 2 H) 2,90 (s a, 2 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,58 (s a, 2 H) 3,99 (s a, 2 H) 4,07 (s a, 2 H) 4,33 - 4,44 (m, 2 H) 6,58 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J*=9,16, 4,58 Hz, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 3 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 571 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 214

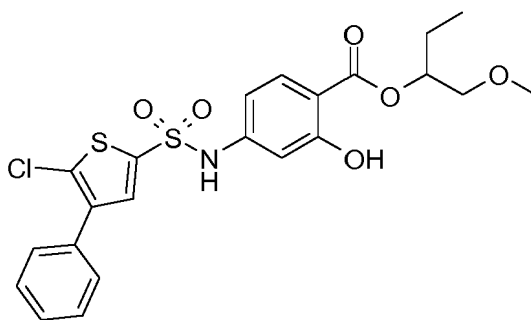
## 4-((5-Cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)propilo



5 El producto se preparó a partir de 4-((5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 26) (16 mg, 0,029 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (23 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 13, descrito en el Ejemplo 212. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 77 % (16 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,25 (d, J=6,41 Hz, 6 H) 2,24-2,33 (m, 2 H) 2,39 (t, J=11,75 Hz, 2 H) 3,11 - 3,21 (m, 2 H) 3,52 (d, J=11,29 Hz, 2 H) 4,05 (s a, 2 H) 4,36 - 4,43 (m, 2 H) 6,58 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J=9,16, 4,58 Hz, 1 H) 6,84 - 6,93 (m, 3 H) 7,11 (dd, J=8,85, 3,05 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 599 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 215

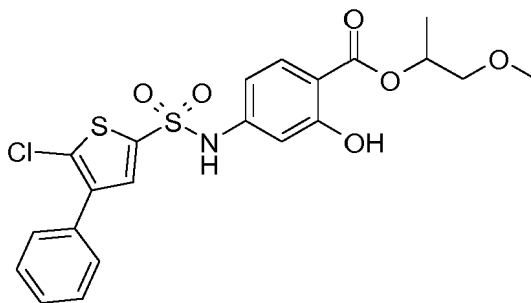
10 **4-((5-Cloro-4-fenil-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 1-(metoximetil)propilo**



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-fenil-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 27) (16 mg, 0,040 mmol) y 1-metoxi-2-butanol (21 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 59 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,72 - 1,79 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,52 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 - 3,61 (m, 1 H) 5,19-5,26 (m, 1 H) 6,71 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 5 H) 7,61 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 496 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 216

**4-((5-Cloro-4-fenil-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-metiletilo**



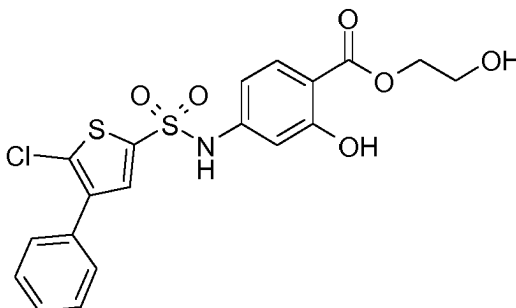
20 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-fenil-2-tienil)sulfonyl)amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 27) (16 mg, 0,040 mmol) y 1-metoxi-2-propanol (18 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,36 (d, J=6,41 Hz, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,48 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 1 H) 5,32 - 5,38 (m, 1 H) 6,71 (dd, J=8,55, 2,14 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,37 - 7,51 (m, 5 H) 7,60 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,85 Hz, 1 H)

25

10,96 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  482 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 217

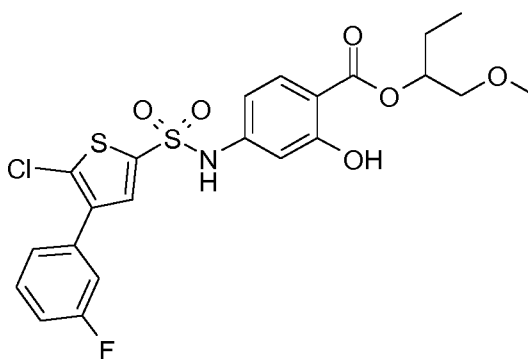
##### 4-([5-Cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxi benzoato de 2-hidroxi etilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-([5-cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxi benzoico (Intermedio 27) (16 mg, 0,040 mmol) y etilenglicol (110 mg, 1,8 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60 usando HPLC preparativa (sistema básico 2) como método de purificación. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 64 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,81 (t,  $J=6,10$  Hz, 1 H) 3,93 - 4,02 (m, 2 H) 4,43 - 4,52 (m, 2 H) 6,73 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 5 H) 7,61 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  454 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 218

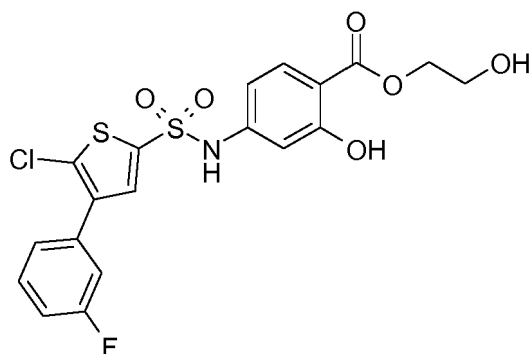
##### 4-([5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxi benzoato de 1-(metoximetil)propilo



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-([5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxi benzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y 1-metoxi-2-butanol (21 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,98 (t,  $J=7,48$  Hz, 3 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,51 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 - 3,63 (m, 1 H) 5,18 - 5,26 (m, 1 H) 6,71 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,76 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 (ddd,  $J=9,61, 1,98, 1,83$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,54$  Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  514 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 219

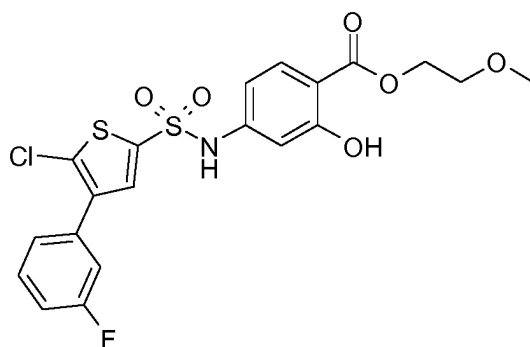
##### 4-([5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil)amino)-2-hidroxi benzoato de 2-hidroxi etilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil)sulfonyl)amino-2-hidroxibenzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y etilenglicol (110 mg, 1,8 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60, usando HPLC preparativa (sistema básico 2) como método de purificación. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 58 % (11 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,81 (t,  $J=5,95$  Hz, 1 H) 3,94 - 4,01 (m, 2 H) 4,45 - 4,51 (m, 2 H) 6,73 (dd,  $J=8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 6,77 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 (dt,  $J=9,69, 2,02$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,85 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 220

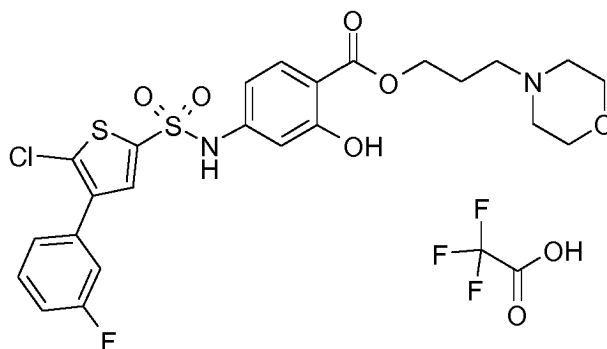
10 **4-((5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil)sulfonyl)amino-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilol**



15 El producto se preparó a partir de ácido 4-((5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil)sulfonyl)amino-2-hidroxibenzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y 2-metoxietanol (15 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69 % (13 mg).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,41 (s, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 2 H) 4,45 - 4,51 (m, 2 H) 6,70 (dd,  $J=8,55, 2,44$  Hz, 1 H) 6,75 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,20 (dt,  $J=9,69, 2,02$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,25 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). MS (ESI+)  $m/z$  486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 221

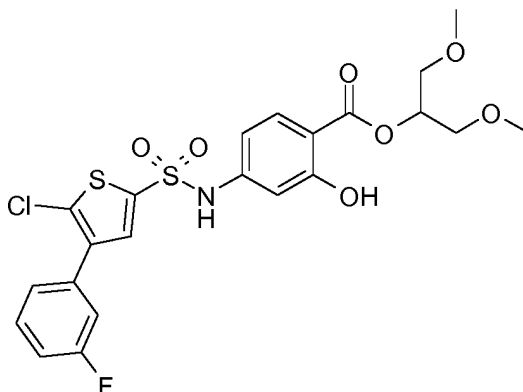
20 **4-((5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil)sulfonyl)amino-2-hidroxibenzoato trifluoroacetato de 3-morfolin-4-ilpropilo**



El producto se preparó a partir de ácido 4-({[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y 4-(3-hidroxiopropil)morfolina (29 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 65 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,30 (s a, 2 H) 2,88 (s a, 2 H) 3,14 - 3,21 (m, 2 H) 3,59 (s a, 2 H) 4,02 (s a, 4 H) 4,41 (t, J=5,95 Hz, 2 H) 6,70 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 (dt, J=9,54, 2,10 Hz, 1 H) 7,24 - 7,27 (m, 1 H) 7,42 (td, J=8,16, 6,26 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,76 (d, J=8,55 Hz, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 555 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 222

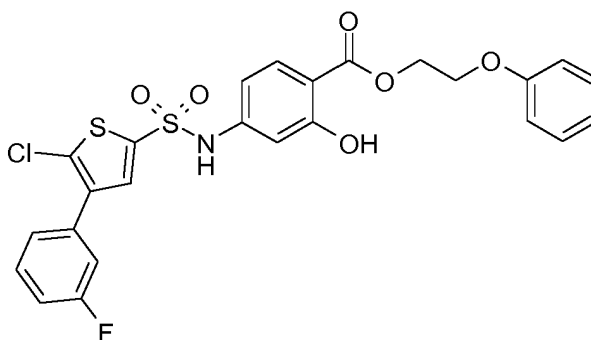
##### 4-({[5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-({[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (24 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 48 % (10 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,39 (s, 6 H) 3,61 - 3,71 (m, 4 H) 5,36 - 5,44 (m, 1 H) 6,71 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,76 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 (dt, J=9,54, 2,10 Hz, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 7,42 (td, J=8,09, 6,10 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,85 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 10,86 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 530 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 223

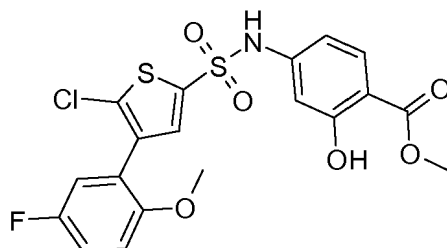
##### 4-({[5-Cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-fenoxietilo



El producto se preparó a partir de ácido 4-({[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 28) (17 mg, 0,040 mmol) y 2-fenoxietanol (28 mg, 0,2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 67 % (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,27 - 4,35 (m, 2 H) 4,64 - 4,71 (m, 2 H) 6,69 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,78 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,90-6,96 (m, 2 H) 6,97-7,02 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 7,21 (dt, J=9,69, 2,02 Hz, 1 H) 7,23-7,26 (m, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 548 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 224

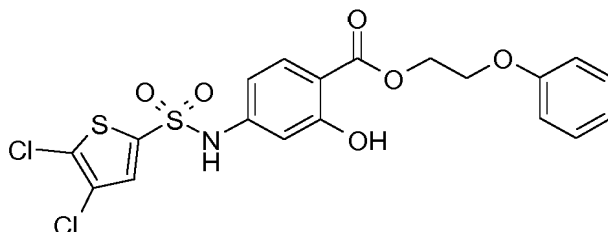
##### 4-({[5-Cloro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo



5 El producto se preparó a partir de 4-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de metilo (Intermedio 3) (21 mg, 0,050 mmol) y ácido 5-fluoro-2-metoxifenilo borónico (8 mg, 0,050 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 9, descrito en el Ejemplo 82. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 50 % (12 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,75 (s, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 6,67 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,89 (dd, J=8,85, 4,27 Hz, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,78 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 472 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 225

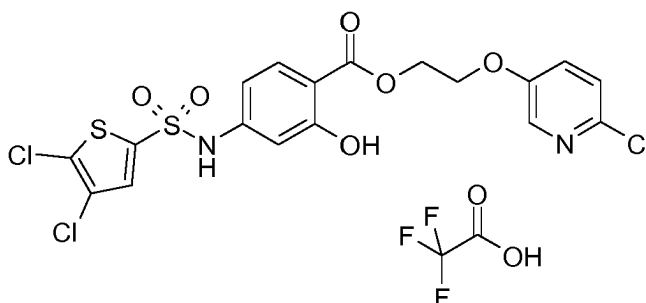
#### 4-[[4,5-Diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de 2-fenoxietilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 1-fenoxietanol (28 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 62 % (15 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,27 - 4,35 (m, 2 H) 4,63 - 4,72 (m, 2 H) 6,66 (dd, J=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,14 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,82 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 488 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 226

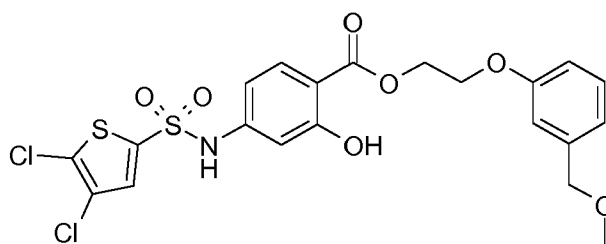
#### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato trifluoroacetato de 2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etanol (40 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 65 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,38 - 4,45 (m, 2 H) 4,55 - 4,64 (m, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,55 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,70, 3,20 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=9,16 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,17 (d, J=3,05 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 523 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 227

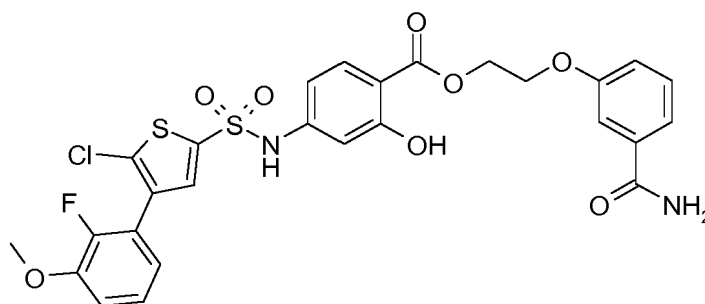
#### 4-[[4,5-Dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxi-benzoato de 2-[3-(metoximetil)fenoxi]etilo



5 El producto se preparó a partir de ácido 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoico (18 mg, 0,050 mmol) (Intermedio 7) y 2-[3-(metoximetil)fenoxi]etanol (36 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 66 % (17 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,40 (s, 3 H) 4,29 - 4,35 (m, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 4,64 - 4,72 (m, 2 H) 6,66 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,77 (s a, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 2 H) 7,28 (t, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 549 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 228

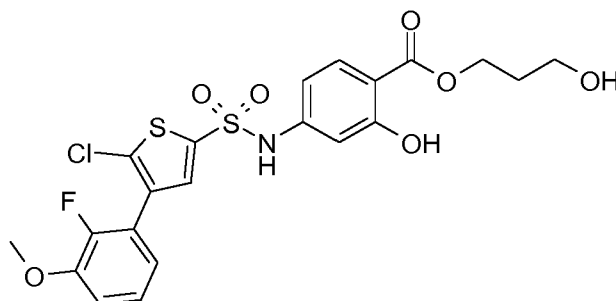
#### 4-([5-Cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de 2-(3-carbamoilfenoxi)etilo



10 El producto se preparó a partir de ácido 4-([5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 29) (18 mg, 0,040 mmol) y 3-(2-hidroxietoxi)benzamida (35 mg, 0,20 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 53 % (13 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,92 (s, 3 H) 4,34 - 4,42 (m, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 2 H) 6,70 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,93 (ddd, *J*=7,86, 6,18, 1,53 Hz, 1 H) 7,02 (td, *J*=8,09, 1,22 Hz, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 (s a, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,45-7,48 (m, 1 H) 7,59 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 621 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 229

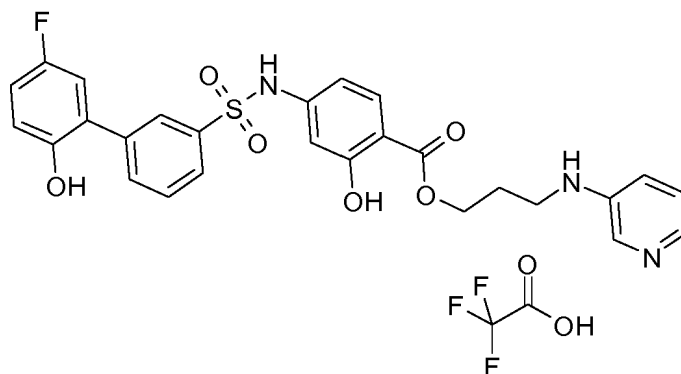
#### 4-([5-Cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoato de 3-hidroxiopropilo



20 El producto se preparó a partir de ácido 4-([5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonylamino)-2-hidroxibenzoico (Intermedio 29) (18 mg, 0,040 mmol) y 1,3-propanodiol (158 mg, 2,1 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 8, descrito en el Ejemplo 60 con un método de purificación modificado (sistema básico 2). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 42 % (8,7 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,83 (quin, *J*=6,33 Hz, 2 H) 3,53 (c, *J*=5,80 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,32 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H) 4,60 (t, *J*=5,19 Hz, 1 H) 6,66-6,79 (m, 2 H) 6,98 (t, *J*=6,71 Hz, 1 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,61-7,75 (m, 2 H) 10,65 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 516 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 230, Procedimiento General 14**

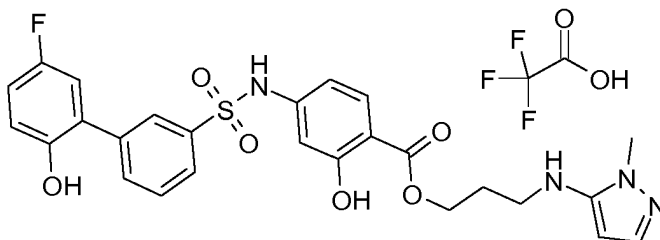
**4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi-benzoato trifluoroacetato de 3-(piridin-3-ilamino)propilo**



- 5 Una mezcla de 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi-benzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 25) (16 mg, 0,031 mmol), yoduro potásico (10 mg, 0,060 mmol) y 3-aminopiridina (15 mg, 0,16 mmol) en MeCN (0,4 ml) se calentó a 60 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (sistema ácido). El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 55 % (11 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,30 (dc, *J*=6,56, 6,36 Hz, 2 H) 4,29 (t, *J*=5,80 Hz, 2 H) 4,55 (t, *J*=7,17 Hz, 2 H) 6,61 (s a, 2 H) 6,69 - 6,78 (m, 2 H) 6,97 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J*=9,46, 3,05 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=8,55, 1,83 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,10 (d, *J*=7,93 Hz, 2 H) 8,14 (d, *J*=5,80 Hz, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 538 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 231**

15 **4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi-benzoato trifluoroacetato de 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]propilo**

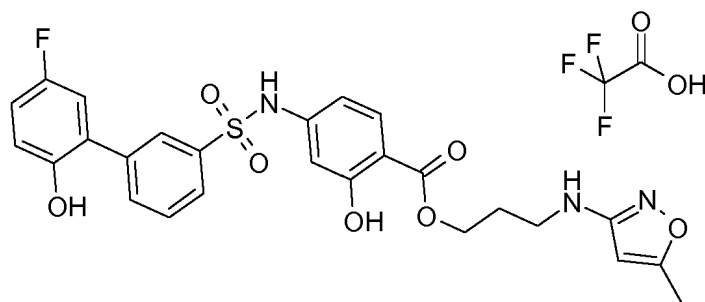


- 20 El producto se preparó a partir de 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi-benzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 25) (16 mg, 0,031 mmol) y 1-metil-1H-pirazol-5-ilamina (15 mg, 0,15 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 14, descrito en el Ejemplo 230, pero con calentamiento a 80 °C durante 2 días. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 41 % (8,0 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,07 - 2,14 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 4,21 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 4,29 (t, *J*=6,87 Hz, 2 H) 5,77 (d, *J*=3,36 Hz, 1 H) 6,71 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 (s a, 2 H) 7,63 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H) 7,67 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=3,36 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H) 10,56 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 541 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 232**

**4-[[5'-Fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il)sulfonil]amino]-2-hidroxi-benzoato trifluoroacetato de 3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]propilo**





El producto se preparó a partir de 4-[[5-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonyl]amino-2-hidroxibenzoato de 3-bromopropilo (Intermedio 25) (16 mg, 0,031 mmol) y 3-amino-5-metil-isoxazol (23 mg, 0,23 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General 14, descrito en el Ejemplo 230, pero con calentamiento a 80 °C durante 3 días. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 44 % (8,6 mg). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2,17 (quin, *J*=6,26 Hz, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 4,30 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H) 4,35 (t, *J*=6,56 Hz, 2 H) 6,20 (s, 1 H) 6,69 - 6,72 (m, 1 H) 6,73 (dd, *J*=8,70, 1,98 Hz, 1 H) 6,96 (dd, *J*=8,85, 4,88 Hz, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,57 - 7,68 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,56 (s a, 2 H) 9,85 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H) 10,94 (s, 1 H). MS (ESI+) *m/z* 542 [M+H]<sup>+</sup>.

## 10 Ensayos biológicos

6-Fosfofructo-2-cinasa/fructosa-2,6-bisfosfatasa (PFK-2/BPase-2) es una enzima bi-funcional que cataliza la formación y degradación de fructosa-2,6-bisfosfato (F-2,6-P<sub>2</sub>) (Para las revisiones véase, p. ej., Pilkis et al., (1995) Annu. Rev. Biochem. 64, 799-835; y Okar *et al.*, (2001) Trends Biochem. Sci. 26, 30-5). Las actividades relativas de cinasa (formación) y fosfatasa (degradación) de las enzimas bifuncionales PFKFB3 y PFKFB4 controlan los niveles intracelulares de este regulador (F-2,6-P<sub>2</sub>), que actúa como un activador alostérico de la glucólisis. Tanto las actividades relativas, así como las relaciones de cinasa con respecto a fosfatasa difieren entre las isoformas de las enzimas bifuncionales, denominadas PFKFB1, PFKFB2, PFKFB3 y PFKFB4. Los niveles intracelulares de F-2,6-P<sub>2</sub> se controlan consecuentemente por la expresión tisular variable de estas isoformas, que incluyen variantes de corte y empalme o modificaciones postraduccionales (véase, p. ej., Rider et al. (2007) Biochem J. 381, 561-579).

## 20 Método para la cuantificación de F-2,6-P<sub>2</sub> en seis líneas celulares de cáncer diferentes

Un método para la cuantificación de F-2,6-P<sub>2</sub> se ha descrito por Van Schaftingen et al. (1982) Eur. J. Biochem. 129, 191-5. Este ensayo sensible se basa en la potente activación de la fosfofructocinasa-1 dependiente de pirofosfato (PP<sub>i</sub>-PFK) de los tubérculos de patata por F-2,6-P<sub>2</sub>. El uso de una serie de enzimas acopladas conduce a un consumo de NADH (dinucleótido de nicotinamida adenina) que puede seguirse espectrofotométricamente (está disponible un protocolo actualizado en Van Schaftingen, (1984) Methods of Enzymatic Analysis (Bergmeyer, H. U., ed.), 3<sup>a</sup> edn., vol. 6, págs. 335-341, Verlag Chemie, Weinheim). También está disponible un protocolo para mediciones en un formato de placa de microtitulación de 96 pocillos (Bruni et al., (1989) Anal. Biochem. 178, 324-6).

Los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub> se han determinado usando el ensayo de van Schaftingen como se describe en el siguiente protocolo, en seis líneas celulares de cáncer diferentes que expresan endógenamente niveles variables de las diferentes isoformas de PFK-2/BPase-2 (MCF-7, PANC-1, NUGC-3, SW480, SW620 y MIA PaCa-2). Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon en el laboratorio.

**Línea celular A (MCF-7, línea celular de adenocarcinoma de mama humano):** células MCF-7 (ATCC-HTB-22), lote n.º 58469417. Medio de crecimiento: Medio mínimo esencial de Eagle (EMEM), Sigma-Aldrich #M5650, 500 ml; FBS al 10 %, Invitrogen, 10106-169; 5 ml de L-glutamina de 200 mM, Invitrogen 25030024; 5 ml de piruvato sódico 100 mM, Invitrogen 11360039; 0,5 ml de insulina bovina 10 mg/ml, Sigma-Aldrich I0516. Las células se sembraron a una concentración de 450 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~45 000 células/pocillo).

**Línea celular B (PANC-1, línea celular de carcinoma de páncreas humano):** células PANC-1 (ATCC-CRL-1469), lote n.º 58564651. Las células se sembraron a una concentración de ~250 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~25 000 células/pocillo).

**Línea celular C (NUGC-3, línea celular de cáncer gástrico humano):** células NUGC-3 (JCRB0822), lote n.º 04272009. Medio de crecimiento: RPMI1640, #R8758, Sigma-Aldrich; FBS al 10 %, Invitrogen, 10270-106 o Medio de Eagle modificado de Dulbecco, DMEM, VWR, LONZ12-604F; FBS al 10 %, Invitrogen, 10270-106. Las células se sembraron a una concentración de ~350 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~35 000 células/pocillo).

**Línea celular D (SW480, adenocarcinoma colorrectal humano):** células SW480 (ATCC-CCL-228), lote n.º 58471880. Las células se sembraron a una concentración de ~350 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~35 000 células/pocillo).

**Línea celular E (SW620, adenocarcinoma colorrectal humano):** células SW620 (ATCC-CCL-227), lote n.º 58483168. Las células se sembraron a una concentración de ~350 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~35 000 células/pocillo).

5 **Línea celular F (MIA PaCa-2, carcinoma pancreático humano):** células MIA PaCa-2 (ATCC-CRL-1420), lote n.º 59270201. Las células se sembraron a una concentración de ~250 000 células/ml en 100 µl de medio de crecimiento (~25 000 células/pocillo).

**Medio de crecimiento (líneas celulares B-F):** Medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMEM, VWR, LONZ12-604F; FBS al 10 %, Invitrogen, 10270-106.

10 **Medio de inanición (líneas celulares A-F)** DMEM/F12 sin rojo de fenol y sin glucosa, SVA, 991373; FBS al 0,25 %, Invitrogen, 10270-106.

**Medio de inducción (líneas celulares A-F):** DMEM/F12 sin rojo de fenol y sin glucosa, SVA, 991373; FBS al 0,25 %, Invitrogen, 10270-106 (igual que el medio de inanición).

15 Las células se sembraron en placas de cultivo tisular Corning Costar de 96 pocillos (CLS3595, Sigma-Aldrich) usando las concentraciones especificadas anteriormente para las diferentes líneas celulares A-F y se incubaron durante una noche a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. La fila A en la placa se dejó vacía y las líneas celulares se añadieron a las filas B-H. Al día siguiente, el medio de crecimiento se descartó y se reemplazó con 100 µl de medio de inanición. Las placas se incubaron durante 18 h a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %. Después de 18 h de inanición, las células se indujeron con 100 µl de compuesto o soluciones de control. Los compuestos se ensayaron en dos concentraciones (50 µM y 10 µM) o en curvas de respuesta a la dosis a partir de 50 µM.

20 La concentración final de DMSO en las placas de ensayo fue del 0,5 %. También se incluyó una curva de respuesta a la dosis de un inhibidor de referencia en la fila H de cada placa. Todos los compuestos se ensayaron en placas duplicadas. Los compuestos (en placas de 96 pocillos CLS 3365, Sigma-Aldrich) se diluyeron en serie en DMSO a partir de soluciones madre de compuesto DMSO 10 mM con Janus (estación de trabajo de tratamiento de líquidos automatizada de PerkinElmer). Se transfirieron cinco µl a una placa de pocillos profundos Greiner (736-0155, VWR) con 495 µl de medio de inanición. La concentración de inicio final de los compuestos en la placa de dilución fue de 100 µM, DMSO al 1 %. Para los compuestos ensayados como puntos únicos, las soluciones de compuesto 10 mM se diluyeron cinco veces en DMSO a 2 mM, seguido de la transferencia de 5 µl a placas de dilución separadas con 495 µl de medio de inanición. Las concentraciones finales de compuestos en estas placas de dilución fueron de 100 o 20 µM, respectivamente, y la concentración final de DMSO fue del 1 %. Las placas se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 1 h seguido de la adición de 10 µl de D-glucosa 20 mM en medio de inanición. Los controles, con y sin glucosa 1 mM, se incluyeron en la fila B. El volumen final del ensayo fue de 210 µl por pocillo. Después de 2 h de incubación a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 %, los sobrenadantes se descartaron y las células se lisaron mediante la adición de 25 µl de NaOH 250 mM. Las placas se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % durante 5 min seguido de una adición de 75 µl de MilliQ dH<sub>2</sub>O. Los sobrenadantes se diluyeron adicionalmente con 210 µl de MilliQ dH<sub>2</sub>O a una concentración final de NaOH 20 mM. Se transfirieron 200 µl a placas de 96 pocillos NUNC (7322661, VWR) y las placas se sellaron y se almacenaron a -20 °C hasta el análisis.

También se ensayaron algunos compuestos, en paralelo en NUGC-3 (9 000 células/pocillo) y PANC-1 (25 000 células/pocillo), en condiciones de hipoxia con niveles de oxígeno O<sub>2</sub> establecidos al 1 %. Durante la adición de compuestos y glucosa, los niveles de O<sub>2</sub> fueron ~0,6 %. Todas las adiciones se hicieron manualmente.

40 La cantidad de F-2,6-P<sub>2</sub> se cuantificó en base a la reacción enzimática acoplada descrita por Van Schaftingen. Si es necesario, las muestras se diluyeron adicionalmente en NaOH 20 mM antes de la cuantificación. Las placas almacenadas a -20 °C se descongelaron y la cuantificación de F-2,6-P<sub>2</sub> se inició transfiriendo 40 µl de cada pocillo de la placa NUNC a la posición correspondiente en una SpectraPlate-MB transparente de 96 pocillos (6005649, PerkinElmer). Con el fin de asegurar que todos los valores medidos de F-2,6-P<sub>2</sub> estaban dentro del intervalo lineal de respuesta (entre 0-1 nM de concentración final de F-2,6-P<sub>2</sub> según lo descrito por Van Schaftingen), el mismo volumen de muestra (40 µl) de un estándar interno F-2,6-P<sub>2</sub> producido se incluyó en cada placa en la fila A.

El procedimiento que se describe a continuación implica adiciones consecutivas de tres soluciones con los siguientes componentes premezclados:

- Mezcla de ensayo (40 µl): Tris-acetato a pH 8,0, NADH y Mg(OAc)<sub>2</sub>
- 50 • Mezcla de sustrato (80 µl): Pirofosfato y F6P
- Mezcla de enzimas (40 µl): Tris-acetato a pH 8,0, aldolasa, triosa fosfato isomerasa, glicerol-3-fosfato deshidrogenasa, fosfofructoquinasa dependiente de pirofosfato de tubérculos de patata y albúmina de suero bovino (BSA)

55 Las concentraciones finales de todos los reactivos en un volumen de ensayo total de 200 µl por pocillo fueron: Tris-acetato 50 mM a pH 8,0; NADH 0,15 mM; Mg(OAc)<sub>2</sub> 2 mM; F6P 1 mM (tratado con ácido y luego neutralizado para

eliminar cualquier F-2,6-P<sub>2</sub> contaminante; véase Van Schaftingen, 1984 en *Methods of Enzymatic Analysis* (Bergmeyer, H.U., ed.), 3<sup>a</sup> edn., vol. 6, págs. 335-341, Verlag Chemie, Weinheim); pirofosfato 0,5 mM; 0,45 U/ml de aldolasa; 5 U/ml de triosa fosfato isomerasa; 1,7 U/ml de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa; 0,01 U/ml de fosfofructocinasa dependiente de pirofosfato de tubérculos de patata; 0,2 mg/ml de BSA y muestras de ensayo que contienen concentraciones variables de F-2,6-P<sub>2</sub> diluido en NaOH.

La reacción enzimática acoplada se dejó avanzar durante 45 minutos a temperatura ambiente y la absorbancia a 340 nm se midió continuamente cada 30 segundos (lector de placas SpectraMax, Molecular Devices). La absorbancia medida es proporcional a la concentración de NADH, que a su vez es proporcional a los niveles de F-2,6-P<sub>2</sub> dentro del intervalo lineal. Esto se definió por los controles de F-2,6-P<sub>2</sub> de 0 a 1,0 nM en la fila A de SpectraPlate. Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos de ensayo se calcularon usando un modelo de cuatro parámetros (modelo 205) en XLfit (Excel) y en XLfit (IDBS ActivityBase).

Los ejemplos incluidos en el presente documento tienen valores de CI<sub>50</sub> en el intervalo de 100 nM a 25 µM (véase la Tabla I para datos ejemplares) o una inhibición de ≥50 % a 12,5-50 µM según se midió usando el ensayo descrito anteriormente. Los ejemplos 23, 31, 35, 36, 42, 43, 64, 65, 73, 77, 83, 98, 100, 121, 129, 130, 140, 207, 226 y 227 son ejemplos representativos con ≥50 % de inhibición a 12,5-50 µM en células PANC-1.

**TABLA I. Valores de CI<sub>50</sub> para los Ejemplos representativos en diferentes líneas celulares basándose en la cuantificación de F-2,6-P<sub>2</sub>**

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (µM)	Línea celular	Ejemplo	CI <sub>50</sub> (µM)	Línea celular
5	12,3	PANC-1	107	2,8	PANC-1
9	19,6	PANC-1	108	7,7	PANC-1
10	6,7	PANC-1	111	4,6	PANC-1
14	1,9	PANC-1	113	5,4	PANC-1
16	4,6	PANC-1	116	1,7	PANC-1
22	1,7	PANC-1	118	2,0	PANC-1
24	10,4	PANC-1	122	5,9	PANC-1
25	2,3	PANC-1	126	1,4	PANC-1
27	0,8	PANC-1	128	13,3	PANC-1
27	0,9	NUGC-3	132	1,5	PANC-1
32	4,8	PANC-1	133	1,2	PANC-1
33	3,6	PANC-1	137	11,1	PANC-1
40	2,1	PANC-1	142	1,5	PANC-1
41	19,0	PANC-1	143	2,4	PANC-1
44	5,8	PANC-1	153	5,1	NUGC-3
49	5,7	PANC-1	155	4,9	PANC-1
52	10,8	PANC-1	156	2,8	SW620
53	3,1	PANC-1	157	2,0	MIA PaCa-2
57	5,7	PANC-1	162	2,8	NUGC-3
58	5,6	PANC-1	164	5,4	SW480
61	0,6	PANC-1	175	0,7	PANC-1
63	4,0	PANC-1	183	0,2	MIA PaCa-2
66	5,7	PANC-1	187	6,8	PANC-1

67	5,2	PANC-1	191	1,4	NUGC-3
70	0,2	PANC-1	193	1,2	NUGC-3
71	0,8	PANC-1	194	0,8	SW620
76	0,9	MCF-7	197	3,5	PANC-1
82	1,08*	NUGC-3	202	5,6#	NUGC-3
82	6,2	SW480	204	1,8	PANC-1
87	1,6	PANC-1	206	8,9	PANC-1
89	6,7	PANC-1	213	0,6	PANC-1
91	4,5	PANC-1	217	1,4	PANC-1
95	1,7	PANC-1	222	2,0	PANC-1
99	2,4	PANC-1	230	1,9	PANC-1
101	8,4	PANC-1	232	0,8	PANC-1

\* Las células se sembraron a una concentración de 25 000 células/pocillo. #El experimento se realizó bajo hipoxia (O<sub>2</sub> al 0,6-1 %)

#### Método para la medición de la inhibición de la proliferación de células cancerosas

5 Para evaluar la respuesta antiproliferativa provocada por los compuestos de la presente invención en diferentes líneas celulares tumorales, la proteína celular total en las muestras se cuantificó usando el kit Sulforrodamina B, TOX6, (Sigma-Aldrich). El protocolo se basa en la cuantificación de la proteína celular total después de los tratamientos indicados y los tiempos de incubación usando el kit Sulforrodamina B, TOX6, (Sigma-Aldrich).

10 En resumen, después de la precipitación de proteínas usando TCA de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se añadió el colorante de sulforrodamina (80 µl/pocillo) a los pocillos secados al aire. Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, el colorante se descartó y las muestras se aclararon suavemente con HOAc al 1 % hasta que se aclararon. Después de secar al aire, el colorante unido se solubilizó en 200 µl de Tris base 10 mM, y se midió la absorbancia del colorante a 565 nm. Para cuantificar el crecimiento, las muestras se recogieron también a t = 0 h, y la absorbancia resultante se estableció en un 100 %.

15 Para evaluar los efectos potenciadores de la quimioterapia, antiproliferativos y contra el crecimiento provocados por el Ejemplo 27 junto con el agente quimioterapéutico estándar cisplatino, se aplicó el siguiente protocolo:

20 La línea celular de cáncer gástrico NUGC3 se cultivó a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %, en medio DMEM/F12 con FBS al 10 % y penicilina/estreptomina. Las células se sembraron a una densidad de 6.000 células/pocillo y se dejaron unir durante una noche. La proteína celular en cinco o más pocillos se cuantificó utilizando el kit Sulforrodamina B, con el fin de crear un valor t<sub>0</sub> a partir del cual calcular el crecimiento posterior. De todas las demás muestras, los sobrenadantes de los medios se reemplazaron entonces con medio recién preparado, o cisplatino o el Ejemplo 27 diluido en medio de cultivo celular a las concentraciones indicadas, y a una concentración máxima de DMSO del 0,1 %. También se prepararon tratamientos de combinación con cisplatino y el Ejemplo 27 a las concentraciones indicadas. Todos los tratamientos se realizaron por cuadruplicado.

25 Después de 48 h, los medios se eliminaron de todas las muestras. En un conjunto completo de muestras, se cuantificó la proteína celular total en cada pocillo. En otro conjunto completo, la capacidad de postratamiento para el rebrote se evaluó permitiendo que las células se recuperaran en medio recién preparado libre de fármaco durante 48 h más, después de lo cual se cuantificó la proteína celular. Los resultados (crecimiento) se expresan como un aumento del doble en la proteína celular en comparación con el nivel en t = 0.

30 Para experimentos que estudian el efecto de los compuestos descritos en el presente documento per se, es decir, sin tratamiento de combinación con cisplatino, el protocolo anterior se aplicó con las siguientes modificaciones. Véase la Tabla II para obtener detalles para cada línea celular específica. En resumen, las células se colocaron en placas a una densidad de 6.000 células/pocillo de placas de cultivo de tejido Corning Costar de 96 pocillos (CLS3596, Sigma-Aldrich) en medio de ensayo y se dejaron unir durante una noche a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %. El día 2, los compuestos se diluyeron 1/2 en modo de curva de respuesta a la dosis en DMSO al 100 %, el volumen requerido se transfirió al medio de ensayo hasta una concentración máxima de DMSO del 0,1 %. Los compuestos diluidos se añadieron a las células con una concentración de respuesta de dosis inicial de 100 µM. Todos los compuestos se ensayaron en placas duplicadas. Después de un total de 72 h, el efecto medido sobre la proliferación de células cancerosas se cuantificó como la relación entre el valor de 72 h y el valor de 0 h en porcentaje, y este valor se dividió

posteriormente con la muestra de control de DMSO al 0,1 % durante 72 h en porcentaje lo que demostró el efecto inhibitor del crecimiento.

5 Después de la precipitación de proteínas usando TCA de acuerdo con las instrucciones del fabricante, se añadió el colorante de sulforodamina B (50 µl/pocillo) a los pocillos secados al aire. Después de 20 min de incubación a temperatura ambiente, el colorante se descartó y las muestras se aclararon suavemente con HOAc al 1 % hasta que se aclararon. Después de secar al aire, el colorante unido se solubilizó en 100 µl de Tris base 10 mM, y la absorbancia del colorante se midió a 530 nm y una absorbancia de fondo (resta de la medición a 530 nm) a 690 nm. Para cuantificar el crecimiento, las muestras se recolectaron también en t = 0 h.

10 **Tabla II. Condiciones experimentales para diferentes líneas celulares usadas para la determinación de la proteína celular total tras el tratamiento con los Ejemplos de la presente invención.**

Línea celular	Medio de crecimiento	Medio de ensayo	Densidad celular
NUGC3	RPMI 1640 Sigma-Aldrich R8758, FBS al 10 % Invitrogen #10106-169	DMEM/F12 SVA991373, FBS al 5 % Invitrogen #10270106, glucosa 5,5 mM BDH-AnalaR B17673	6000 células/pocillo (100 µl)
MIA PaCa-2, PANC1, SW620 y SW480	DMEM LONZ12-604F, FBS al 10 % Invitrogen #10270106	DMEM/F12 SVA991373, FBS al 5 % Invitrogen #10270106, glucosa 5,5 mM BDH-AnalaR B17673	6000 células/pocillo (100 µl)

15 Los ejemplos que demuestran el efecto inhibitor del crecimiento en diferentes líneas de células tumorales se ilustran en las Figuras 1 y 2. En resumen, se añadieron el Ejemplo 27 y el cisplatino a las concentraciones indicadas (Figura 1). Después de un total de 72 h, el efecto medido sobre la proliferación de células cancerosas se cuantificó como se ha descrito anteriormente. La Figura 2 es un gráfico que representa el efecto de los compuestos del Ejemplo 27 y el Ejemplo 82 per se sobre la proliferación celular en células NUGC-3.

Los ejemplos que demuestran los efectos sobre la viabilidad celular en diferentes líneas de células tumorales se muestran en la Tabla III.

**TABLA III. Valores de  $CI_{50}$  para los Ejemplos representativos en diferentes líneas celulares basándose en la cuantificación de la proteína celular total después del tratamiento**

Ejemplo	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Línea celular	Ejemplo	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Línea celular
45	22,5	NUGC-3	172	15,9	SW480
68	15,6	PANC-1	189	16,4	NUGC-3
132	11,8	SW620	192	22,3	SW480
134	13,0	NUGC-3	195	20,4	SW480
156	16,1	PANC-1	199	20,6	PANC-1
163	30,2	PANC-1	203	6,8	NUGC-3

**Método para medir la toxicidad celular**

5 El ensayo de viabilidad celular CellTiter-Blue® proporciona un método homogéneo, fluorométrico para estimar el número de células viables presentes en placas de múltiples pocillos. Utiliza el colorante indicador resazurina para medir la capacidad metabólica de las células. Las células viables conservan la capacidad de reducir la resazurina en resorufina, que es altamente fluorescente. Las células no viables pierden rápidamente la capacidad metabólica, no reducen el colorante indicador y, por lo tanto, no generan una señal fluorescente.

10 Las soluciones madre (10 o 100 mM en DMSO) de los compuestos se diluyeron en serie 1:2 en 11 concentraciones. Se dispensaron acústicamente 25 nl/pocillo (reserva 100 mM) o 50 nl/pocillo (reserva 10 mM) en placas de ensayo con un dispensador acústico EDC. La conc. de partida final en el ensayo fue 20  $\mu M$  (DMSO al 0,2 %) o 100  $\mu M$  (DMSO al 0,1 %) para los compuestos de ensayo.

15 Se sembraron células (MIA-PaCa-2; carcinoma pancreático) en placas de ensayo (384 pocillos negros/transparentes, Greiner #781091) dispensadas previamente con compuestos, 25  $\mu l$ /pocillo, y se cultivaron durante 72 h. La concentración celular fue de 750 células/pocillo. Después de 72 h de cultivo, se añadió reactivo Celltiter Blue (5  $\mu l$ /pocillo) y las placas se incubaron durante 2 h. Las placas se leyeron en un lector de fluorescencia Envision con Ex544 nm/Em590 nm. Los resultados se calcularon como % de citotoxicidad en comparación con el fondo (células tratadas con DMSO al 0,2 %).

20 Los Ejemplos que demuestran los efectos sobre la toxicidad celular en diferentes líneas de células tumorales se ilustran en la Tabla IV.

**TABLA IV. Valores de  $CI_{50}$  para los Ejemplos representativos basados en la toxicidad celular en células Mia PaCa-2 después del tratamiento con compuestos de la presente invención.**

Ejemplo	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )	Línea celular
75	25,3	MIA PaCa-2
160	3,6	MIA PaCa-2
182	6,3	MIA PaCa-2
183	2,6	MIA PaCa-2
205	17,7	MIA PaCa-2

**Estabilidad metabólica in vitro en microsomas hepáticos humanos**

25 Microsomas hepáticos humanos agrupados (concentración final de proteína 0,5 mg/ml), tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) y NADPH (conc. final 1 mM) se incubaron previamente a 37 °C. El Ejemplo 183 (conc. final 3  $\mu M$ ) se añadió para iniciar la reacción. Se realizó una incubación de control donde se añadió tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) en lugar de NADPH como un experimento paralelo. Después de la incubación durante 0, 5, 10, 30 y 45 min con NADPH (durante 45 minutos en la incubación de control), se añadió el estándar interno que contenía MeCN para detener las reacciones. Las muestras se centrifugaron a 2500 rpm durante 20 minutos a 4 °C antes del análisis usando LC-MS/MS. La semivida in vitro del Ejemplo 183 se encontró durante 55 min y la depuración intrínseca fue de 25  $\mu l$ /min/mg.

**Tolerancia in vivo, exposición al plasma e inhibición del crecimiento tumoral**

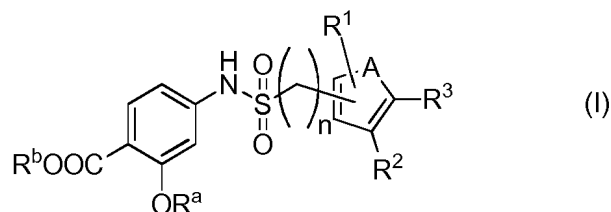
La tolerancia in vivo se ensayó en ratones NMRI usando los Ejemplos 157 y 183 en 2 dosis (25 y 45 mg/kg), después de inyecciones intraperitoneales diariamente durante siete días. Las macro-observaciones durante y después del tratamiento no mostraron signos de comportamiento anormal o problema de salud durante y después del tratamiento. No se observaron lesiones específicas compatibles con daño tóxico en los exámenes histológicos de la glándula suprarrenal, el cerebro, el cerebelo, el corazón, los intestinos, los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos mesentéricos, el páncreas y el bazo.

La Figura 3 ilustra los efectos del tratamiento con el Ejemplo 183 sobre el crecimiento de xenoinjertos establecidos a partir de la línea celular de carcinoma pancreático humano MIA PaCa-2 en ratones NMRI sin pelo. Se inyectaron ratones NMD sin pelo por vía subcutánea con células MIA PaCa-2. A un tamaño tumoral promedio de aproximadamente 100 mm<sup>3</sup>, los ratones se seleccionaron y se aleatorizaron en grupos tratados (inyectados con sustancia) y de control (tratados con vehículo). El Ejemplo 183 se administró en dos dosis, 25 mg/kg y 45 mg/kg, dos veces al día con 12 horas entre administraciones. Desde el día de la inoculación, los tumores se puntuaron o se midieron tres veces por semana usando un calibre digital, y los pesos corporales se determinaron en los mismos puntos de tiempo. La dosis de la sustancia inyectada se ajustó al peso corporal real de cada animal. La dosificación de los animales fue en un período de 3 semanas. El tratamiento con el Ejemplo 183 a 45 mg/kg provocó una inhibición significativa ( $p < 0,01$ ) del crecimiento tumoral en comparación con un grupo tratado con vehículo.

En un estudio relacionado usando el mismo esquema de dosificación en ratones NMRI sin pelo, se tomaron muestras de sangre 0,5 h después de la última inyección (día 21) para determinar la exposición del Ejemplo 183. El plasma, preparado por centrifugación de la sangre, se congeló y se mantuvo a -20 °C. Las muestras de plasma descongeladas se precipitaron con MeCN, se centrifugaron y los sobrenadantes se analizaron mediante LC-MSMS. Se usaron muestras estándar, preparadas mediante adición de plasma blanco con el Ejemplo 183, para la cuantificación. La exposición del Ejemplo 183 no unido excedió el valor de  $CI_{50}$  in vitro (células MIA PaCa-2) en animales dosificados con 45 mg/kg (Figura 4).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

5 n es 0 o 1;

A es O, S,  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ;

$\text{R}^1$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y alcoxi C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

10 cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclicloxi; heterociclicloxi; carbociclicil-alquilo C0-C3; carbociclicil-alqueno C2-C3; heterociclicil-alquilo C0-C3; y heterociclicil-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliclo o heterocicliclo es monocicliclo de 5 o 6 miembros o bicicliclo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliclo o heterocicliclo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ;

o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ;

con la condición de que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  no sean ninguno hidrógeno;

20 cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente de H, halógeno, carbocicliclo C3-C6 monocíclico y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

25 cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcocicarbonilamino C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6; alquiltio C1-C6; carboxi-alquilo C0-C6; alcocicarbonilo C1-C6; alquilcarbonilo C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; y alquilsulfonilamino C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

$\text{R}^a$  se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C6;

30  $\text{R}^b$  se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un  $\text{R}^6$ ; carbociclicil-alquilo C0-C5; y heterociclicil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbocicliclo y heterocicliclo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^7$  y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo;

con la condición de que  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  no sea ninguno H;

35 cada  $\text{R}^6$  se selecciona independientemente de hidroxi; alcoxi C1-C6; hidroxi-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcocicarboniloxi C1-C6; carbociclicarbonilo o heterociclicarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxi-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcocicarbonilamino C1-C6; (alcocicarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcocicarbonil C1-C6)(carbocicliclo o heterociclicil de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o  $\text{CONH}_2$ ; carbocicliclo de 5 o 6 miembros o heterociclicilcarbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; carbociclicilamino o heterociclicilamino de 5 o 6 miembros; carbociclicloxi o heterociclicloxi de 5 o 6 miembros; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbocicliclo o heterocicliclo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^8$ ;

45



5 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C3; alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3; alcóxicarbonilo C1-C6; carbocicliil-alquilo C0-C4; heterocicliil-alquilo C0-C4; alquilsulfinilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; en donde cualquier carbociclilo y heterocicliilo tiene 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

con la condición de que el compuesto no sea

- 10 ácido 5-(N-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfamoil)-2-metoxibenzoico,  
2-hidroxi-4-(4-propilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,  
4-(4-etilfenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
4-(4-butilfenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
4-(3-bromofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 15 4-(4-(terc-butil)fenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
4-(3,5-diclorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
2-hidroxi-4-(3-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,  
4-(3-fluorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo,
- 20 4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de fenilo,  
4-(4-clorofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de fenilo,  
2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,  
2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de metilo,
- 25 ácido 2-acetoxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoico,  
2-hidroxi-4-(3-(metilcarbamoil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,  
2-hidroxi-4-(3-(piperidin-1-carbonil)fenilsulfonamido)benzoato de metilo,  
4-(3-bromo-5-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
ácido 3-(N-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil)sulfamoil)benzoico,
- 30 4-((3-bromofenil)metilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo, o  
4-(4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A es O, S, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-; y

35 cuando A es -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-, uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona de carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alqueno C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alqueno C2-C3; en donde cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

A es O, S,  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ; y

5 cuando A es  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ,  $\text{R}^2$  se selecciona de carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alquenoil C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alquenoil C2-C3; en donde cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y  $\text{R}^3$  se selecciona de H; halógeno; y alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

10 A es O, S,  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ; y

15 cuando A es O o S, cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbocicliilcarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

20  $\text{R}^3$  se selecciona de H; halógeno; y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

25  $\text{R}^2$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6; carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alquenoil C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alquenoil C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ; o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ,

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

35  $\text{R}^2$  se selecciona de carbocicliil-alquilo C0-C3; carbocicliil-alquenoil C2-C3; heterocicliil-alquilo C0-C3; y heterocicliil-alquenoil C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbocicliilo o heterocicliilo es monocicliilo de 5 o 6 miembros o bicicliilo de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicliilo o heterocicliilo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ; o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $\text{R}^5$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

40 A es  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$  o  $-\text{CR}^4=\text{N}-$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde

A es  $-\text{CR}^4=\text{CR}^4-$ ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde

A es S u O,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde n es 0,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R<sup>a</sup> es H,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de

- 4-({[5-cloro-4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 10 4-({[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[4-bromo-2,5-dicloro-3-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[4-bromo-5-cloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[2-cloro-4-fluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[3-cloro-4-metilfenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 15 4-[(1-benzofuran-2-ilsulfonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 2-hidroxi-4-({[2-metil-5-(trifluorometil)furan-3-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo,
- 4-({[3-cloro-2-metilfenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[5-bromo-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[5-cloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 20 4-({[5-bromo-6-cloropiridin-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 2-hidroxi-4-({[5-isopropil-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil}amino)benzoato de metilo,
- 2-hidroxi-4-({[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,
- 4-({[3-cloro-2-fluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[3-clorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 25 4-({[2,5-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[5-cloro-2-fluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[5-cloro-2,4-difluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[4-bromobencil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[2,5-dicloro-3-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 30 2-hidroxi-4-({[4-metil-1-naftil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,
- 2-hidroxi-4-[(1-naftilsulfonil)amino]benzoato de metilo,
- 4-({[4-bromo-2,5-difluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[3-cloro-4-fluorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 35 4-({[4-fluoro-1-naftil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-({[2,3-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,
- 4-[(bifenil-4-ilsulfonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

- 4-[(2,1,3-benzotiazol-4-ilsulfonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[4-fenoxifenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[(naftalen-2-ilsulfonil)amino]benzoato de metilo,  
 4-[[5-(dimetilamino)naftalen-1-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 5 2-hidroxi-4-[[5-[[fenilcarbonil)amino]metil]tiofen-2-il)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 4-[[4-clorofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[2-cloro-6-metilfenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-(2,5-difluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 10 2-hidroxi-4-[[3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 4-[[3-bromo-5-clorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-2-metil-3-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-bromo-2,4-difluorofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[3-cianofenil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 15 2-hidroxi-4-[[3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 4-[(1-benzotien-3-ilsulfonil)amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[2,5-dicloro-4-metil-3-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2,4,5-tricloro-3-tienil)sulfonil]amino]benzoato de metilo,  
 4-[[3,5-dibromotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 20 4-[[5-cloro-4-metiltiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[3,4-dibromotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-bromo-4-metiltiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[2,5-dicloro-3-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de etilo,  
 25 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-(1H-pirrol-1-il)etilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 3-(1H-pirrol-1-il)propilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 3-(1H-imidazol-1-il)propilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo,  
 30 4-[[2,5-dicloro-3-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-etoxietilo,  
 4-[[2,5-dicloro-3-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofurano-3-ilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de isopropilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de butilo,  
 35 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de bencilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de hexilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil)sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de fenilo,

- 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofurano-3-ilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofurano-3-ilmetilo,  
 4-[[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[5-cloro-4-[3-(metoxicarbonil)fenil]tiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 5 4-[[5-cloro-4-[3-[(1-metiletoxi)carbonil]fenil]tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 3-hidroxi-propilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 3-(dimetilamino)propilo,  
 4-[[6-cloro-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 10 4-[[6-cloro-5-(3-fluorofenil)piridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-(3-aminofenil)-6-cloropiridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[6-cloro-5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[3'-clorobifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[bifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 15 2-hidroxi-4-[[3-piridin-3-ilfenil]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-piridin-4-ilfenil]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 4-[[3-(1-benzofuran-2-il)fenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-quinolin-6-ilfenil]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 4-[[3'-aminobifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 20 4-[[3'-acetamidobifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2'-nitrobifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 4-[[3-(5-acetil-2-tienil)fenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2'-(hidroximetil)bifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 4-[[3'-cianobifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 25 2-hidroxi-4-[[4'-(metilsulfanil)bifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[4'-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil]amino}benzoato de metilo,  
 4-[[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4'-carbamoilbifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 30 4-[[5-cloro-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4-(3-acetilfenil)-5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-[2-(hidroximetil)fenil]tiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-(6-metoxipiridin-3-il)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4-(3-aminofenil)-5-clorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 35 4-[[5-cloro-4-[4-[(metilsulfonil)amino]fenil]tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4-(4-carbamoilfenil)-5-clorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,

- 4-[[5-cloro-4-piridin-3-iltiofen-2-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[3'-carbamoilbifenil-3-il]sulfonil]amino}-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 5 4-[[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[5-(2,5-difluorofenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 10 2-hidroxi-4-[[3-(1-hidroxietil)fenil]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-metoxifenil]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[2',5'-difluorobifenil-4-il]metil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)encil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 15 4-[[bifenil-4-ilmetil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[2'-hidroxibifenil-4-il]metil]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[3'-etoxibifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 3'-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]bifenil-3-carboxilato de 1-metiletilo,  
 4-[[3-acetilfenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 20 4-[[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-metil-5-(1-metiletil)-1-benzofuran-2-il]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 2-(acetiloxi)-4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-(2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 25 ácido 3-(2-cloro-5-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]sulfamoil]tiofen-3-il)benzoico,  
 4-[[3-(etoxicarbonil)fenil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-[[3-[[1-metiletoxi]carbonil]fenil]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 2-acetoxi-4-[[1-naftilsulfonil]amino]benzoato de bencilo,  
 ácido 2-acetoxi-4-[[1-naftilsulfonil]amino]benzoico,  
 30 2-hidroxi-4-[[3-(piperidin-1-il)fenil]sulfonil]amino)benzoato de metilo,  
 4-[[5-cloro-4-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]tiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,  
 4-[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 2-amino-2-oxoetilo,  
 4-[[2,5-dicloro-3-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 2-[bis(2-hidroxietil)amino]etilo,  
 35 4-[[2,5-dicloro-3-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de pentilo,  
 4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil]amino)-2-hidroxibenzoato de propilo,

- 2-hidroxi-4-({[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]sulfonil}amino)benzoato de 4-(dimetilamino)butilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxi-5-(trifluorometil)bifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 5 4-({[6-cloro-5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)piridin-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[5-cloro-4-(2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 10 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-({[4-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-cloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-({[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 15 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 2-metoxietilo,  
 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propilo,  
 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 1-metilpiperidin-4-ilo,  
 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 4-morfolin-4-ilbutilo,  
 2-hidroxi-4-({[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil}amino)benzoato de 1-metilpirrolidin-3-ilo,  
 20 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 4-morfolin-4-ilbutilo,  
 4-({[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-({[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-({[2',5'-difluorobifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 4-morfolin-4-ilbutilo,  
 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 25 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-({[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 4-morfolin-4-ilbutilo,  
 4-({[3-bromo-4-metoxifenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxi-1-metiletilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de tetrahidrofuran-3-ilo,  
 30 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 1-(metoximetil)propilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxibutilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-hidroxietilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-hidroxipropilo,  
 35 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-({[3,5-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-metoxietilo,  
 4-({[3,5-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,

- 4-[[[3,5-diclorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de tetrahidrofurano-3-ilo,  
 4-[[[3,5-diclorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 1-(metoximetil)propilo,  
 4-[[[3,5-diclorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxibutilo,  
 4-[[[3,5-diclorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo,  
 5 4-[[[3,5-diclorofenil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxi-1-metiletilo,  
 4-[[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 1-metil-3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-[[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxi-1-metiletilo,  
 4-[[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 1-(metoximetil)propilo,  
 4-[[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxibutilo,  
 10 4-[[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de tetrahidrofurano-3-ilo,  
 4-[[[4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-[[[5-bromo-4-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo,  
 15 4-[[[5-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo,  
 4-[[[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de (1-metil-2-nitro-1H-imidazol-5-il)metilo,  
 4-[[[5'-fluoro-2'-hidroxifenil-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-fenoxietilo,  
 2-hidroxi-4-[[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino]benzoato de 1-bencilpirrolidin-3-ilo,  
 3-[[2-hidroxi-4-[[[2,4,5-tricloro-3-tienil]sulfonil]amino]benzoil]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo,  
 20 4-[[[4-cloro-5-(2-hidroxifenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo,  
 4-[[[4-cloro-5-(2-metoxifenil)tiofen-2-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de metilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de tetrahidrofurano-3-ilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxibutilo,  
 25 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de etilo,  
 4-[[[5'-fluoro-2'-hidroxifenil-3-il]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)propilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)propilo,  
 30 4-[[[5-cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 1-(metoximetil)propilo,  
 4-[[[5-cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxi-1-metiletilo,  
 4-[[[5-cloro-4-fenil-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-hidroxietilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 1-(metoximetil)propilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-hidroxietilo,  
 35 4-[[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxietilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 3-morfolin-4-ilpropilo,  
 4-[[[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil]amino]-2-hidroxi benzoato de 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo,



- 4-({[5-cloro-4-(3-fluorofenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-fenoxietilo,  
 4-({[5-cloro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[4,5-diclorotiofen-2-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-fenoxietilo,  
 4-({[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etilo,  
 5 4-({[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-[3-(metoximetil)fenoxi]etilo,  
 4-({[5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 2-(3-carbamoiifenoxi)etilo,  
 4-({[5-cloro-4-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-hidroxipropilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-(piridin-3-ilamino)propilo,  
 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]propilo,  
 10 4-({[5'-fluoro-2'-hidroxibifenil-3-il]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de 3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]propilo,  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

- 15 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, seleccionado de uno cualquiera de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 13 y de

- 4-({[3-bromofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3,5-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3-bromobencil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 20 4-({[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-metilfenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,  
 4-({[4-terc-butilfenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-(metilcarbamoiil)fenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo, y  
 25 ácido 3-({[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino}sulfonil)benzoico,

o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o que comprende un compuesto seleccionado de

- 4-({[3-bromofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 30 4-({[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3,5-diclorofenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[3-bromobencil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 4-({[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-metilfenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,  
 35 4-({[4-terc-butilfenil]sulfonil}amino)-2-hidroxibenzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-(metilcarbamoiil)fenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo,  
 2-hidroxi-4-({[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]sulfonil}amino)benzoato de metilo, y  
 ácido 3-({[3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenil]amino}sulfonil)benzoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o seleccionado de

4-[[3-bromofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

5 4-[[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-[[3,5-diclorofenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-[[3-bromobencil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

4-[[4,5-dicloro-2-tienil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

2-hidroxi-4-[[3-metilfenil]sulfonylamino]benzoato de metilo,

10 4-[[4-terc-butilfenil]sulfonylamino]-2-hidroxibenzoato de metilo,

2-hidroxi-4-[[3-(metilcarbamoil)fenil]sulfonylamino]benzoato de metilo,

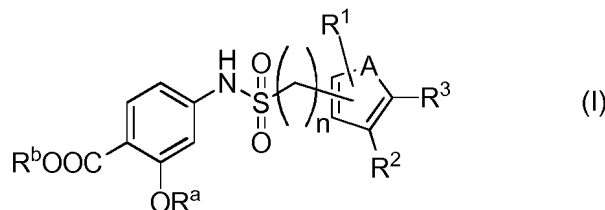
2-hidroxi-4-[[3-(piperidin-1-ilcarbonyl)fenil]sulfonylamino]benzoato de metilo, y

ácido 3-[[3-hidroxi-4-(metoxicarbonyl)fenil]amino]sulfonyl]benzoico,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

15 para su uso en el tratamiento de cáncer, inflamación o un trastorno inflamatorio.

18. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

n es 0 o 1;

20 A es O, S,  $-CR^4=CR^4-$  o  $-CR^4=N-$ ;

$R^1$  se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y alcoxi C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

25 cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbocililcarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonyl C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcocarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbocicli-alquilo C0-C3; carbocicli-alqueno C2-C3; heterocicli-alquilo C0-C3; y heterocicli-alqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

30 cualquier carbocicli o heterocicli es monocicli de 5 o 6 miembros o bicicli de 9 o 10 miembros; y cualquier carbocicli o heterocicli está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ;

o  $R^2$  y  $R^3$  forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un  $R^5$ ;

con la condición de que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  no sean ninguno hidrógeno;

35 cada  $R^4$  se selecciona independientemente de H, halógeno, carbocicli C3-C6 monocíclico y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

cada  $R^5$  se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o

terciario; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcóxicarbonilamino C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C6; alquiltio C1-C6; carboxi-alquilo C0-C6; alcóxicarbonilo C1-C6; alquilcarbonilo C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; y alquilsulfonilamino C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

R<sup>a</sup> se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C6;

5 R<sup>b</sup> se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>; carbociclil-alquilo C0-C5; y heterociclil-alquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclilo y heterociclilo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo;

con la condición de que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> no sea ninguno H;

10 cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxi; alcoxi C1-C6; hidroxi-alcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcóxicarboniloxi C1-C6; carbociclilcarbonilo o heterociclilcarbonilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxi-alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcóxicarbonilamino C1-C6; (alcóxicarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcóxicarbonil C1-C6)(carbociclilo o heterociclil de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclilo de 5 o 6 miembros o heterociclilcarbamoilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; carbociclilamino o heterociclilamino de 5 o 6 miembros; y carbocicliloxi o heterocicliloxi de 5 o 6 miembros; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>;

15 cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxi-alquilo C0-C3; alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3; alcóxicarbonilo C1-C6; carbociclil-alquilo C0-C4; heterociclil-alquilo C0-C4; alquilsulfonilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; en donde cualquier carbociclilo y heterociclilo tiene 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 para su uso en terapia,

con la condición de que el compuesto no sea

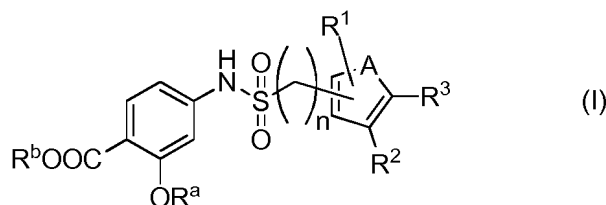
4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo,

4-(4-acetamidofenilsulfonamido)-2-hidroxibenzoato de metilo,

2-hidroxi-4-(4-metilfenilsulfonamido)benzoato de fenilo, o

35 2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo.

19. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

n es 0 o 1;

40 A es O, S, -CR<sup>4</sup>=CR<sup>4</sup>- o -CR<sup>4</sup>=N-;

R<sup>1</sup> se selecciona de H; halógeno; alquilo C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; y alcoxi C1-C6, opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;

cada uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente de H; halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6;

- carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; carbociclicarbonilamino-alquilo C0-C2; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C6, alquilcarbonilo C1-C6; carboxi; alcoxicarbonilo C1-C6; ciano; carbociclioxi; heterociclioxi; carbociclicarbonilalquilo C0-C3; carbociclicarbonilalqueno C2-C3; heterociclicarbonilalquilo C0-C3; y heterociclicarbonilalqueno C2-C3; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; cualquier carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo es monociclico de 5 o 6 miembros o biciclico de 9 o 10 miembros; y cualquier carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>;
- o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 o 6 miembros, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>5</sup>;
- con la condición de que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no sean ninguno hidrógeno;
- cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, carbociclicarbonilalquilo C3-C6 monocíclico y alquilo C1-C6, en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;
- cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C1-C6; alcoxi C1-C6; fenoxi; amino; ciano; nitro; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo; alquilcarbonilamino C1-C6; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros; alcoxicarbonilamino C1-C6; hidroxialquilo C0-C6; alquiltio C1-C6; carboxialquilo C0-C6; alcoxicarbonilo C1-C6; alquilcarbonilo C1-C6; alquilsulfonilo C1-C6; y alquilsulfonilamino C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno;
- R<sup>a</sup> se selecciona de H y alquilcarbonilo C1-C6;
- R<sup>b</sup> se selecciona de H, alquilo C1-C6, alquilo C1-C6 sustituido con al menos un R<sup>6</sup>; carbociclicarbonilalquilo C0-C5; y heterociclicarbonilalquilo C0-C5; en donde cualquier carbociclicarbonilalquilo y heterociclicarbonilalquilo tiene 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>7</sup> y comprende opcionalmente al menos un grupo oxo en el anillo;
- con la condición de que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> no sea ninguno H;
- cada R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidroxialquilo; alcoxi C1-C6; hidroxialcoxi C1-C6; alquilcarboniloxi C1-C6; alcoxicarboniloxi C1-C6; carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo de 5 o 6 miembros; amino; alquilamino C1-C6 secundario o terciario; hidroxialquilamino C1-C6 secundario o terciario; amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; alquilcarbonilamino C1-C6; alcoxicarbonilamino C1-C6; (alcoxicarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; (alcoxicarbonil C1-C6)(carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo de 5 o 6 miembros)amino; (alquilcarbonil C1-C6)(alquil C1-C6)amino; carbamoilo; alquilamido C1-C6 secundario o terciario en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con OH o CONH<sub>2</sub>; carbociclicarbonilalquilo de 5 o 6 miembros o heterociclicarbonilalquilo; aminocarbonilo cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo de 5 o 6 miembros; y carbociclicarboniloxi o heterociclicarboniloxi de 5 o 6 miembros; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno y cualquier carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con al menos un R<sup>8</sup>;
- cada R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de alquilo C1-C6; hidroxialquilo C0-C3; alcoxi C1-C6-alquilo C0-C3; alcoxicarbonilo C1-C6; carbociclicarbonilalquilo C0-C4; heterociclicarbonilalquilo C0-C4; alquilsulfonilo C1-C6; amino; nitro; amino C1-C6 secundario o terciario; halógeno; carbamoilo; alquilamido C1-C6-alquilo C0-C3 secundario o terciario; alquilcarbonilamino C1-C6; y amino cíclico de 5 o 6 miembros, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional en el anillo y en donde el anillo está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo C1-C6; en donde cualquier alquilo está opcionalmente sustituido con al menos un halógeno; en donde cualquier carbociclicarbonilalquilo o heterociclicarbonilalquilo tiene 5 o 6 miembros;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- para su uso en el tratamiento del cáncer, inflamación o un trastorno inflamatorio,
- con la condición de que el compuesto no sea
- 2-hidroxi-4-(4-(4-oxo-1,4-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-8-il)fenilsulfonamido)benzoato de metilo.

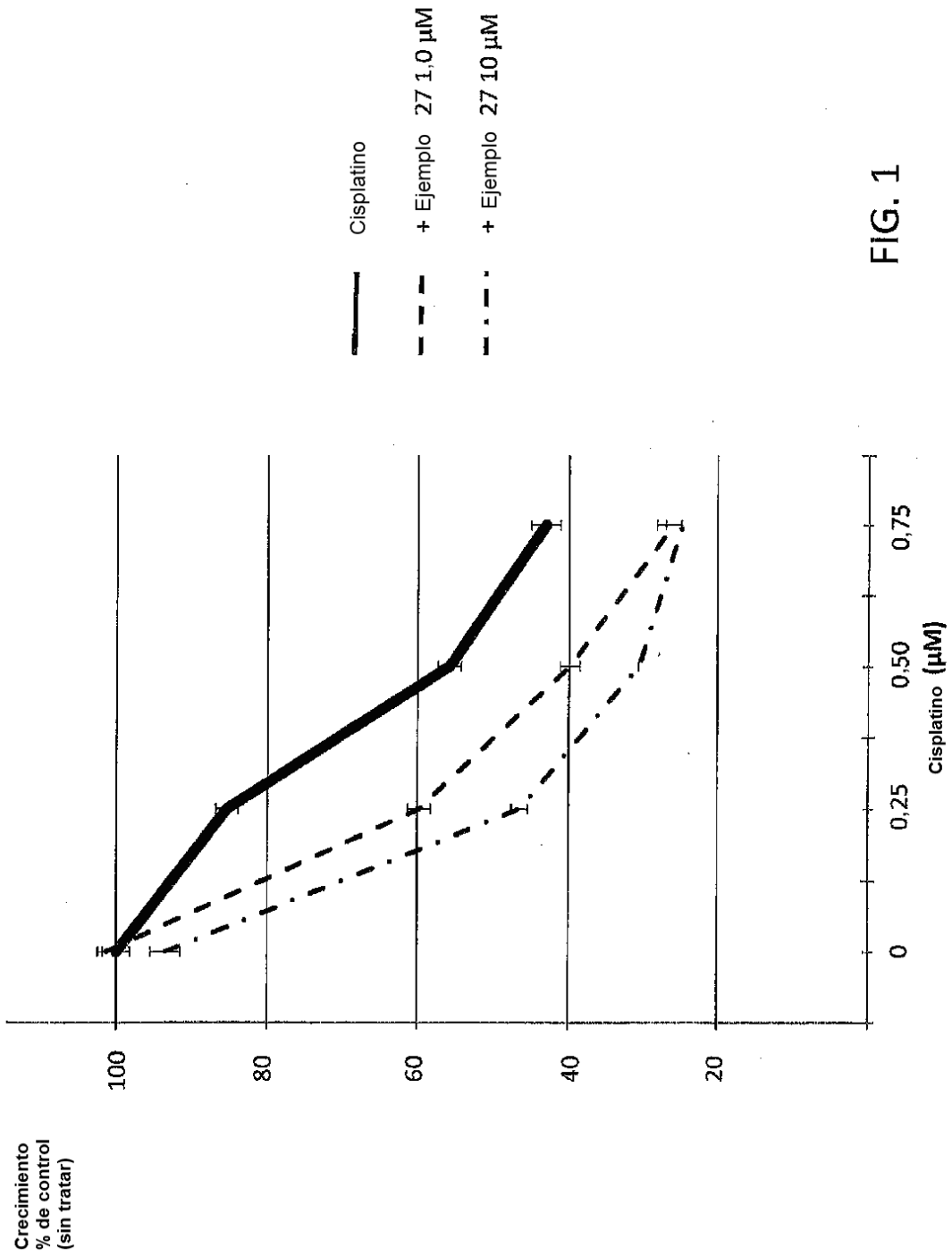


FIG. 1

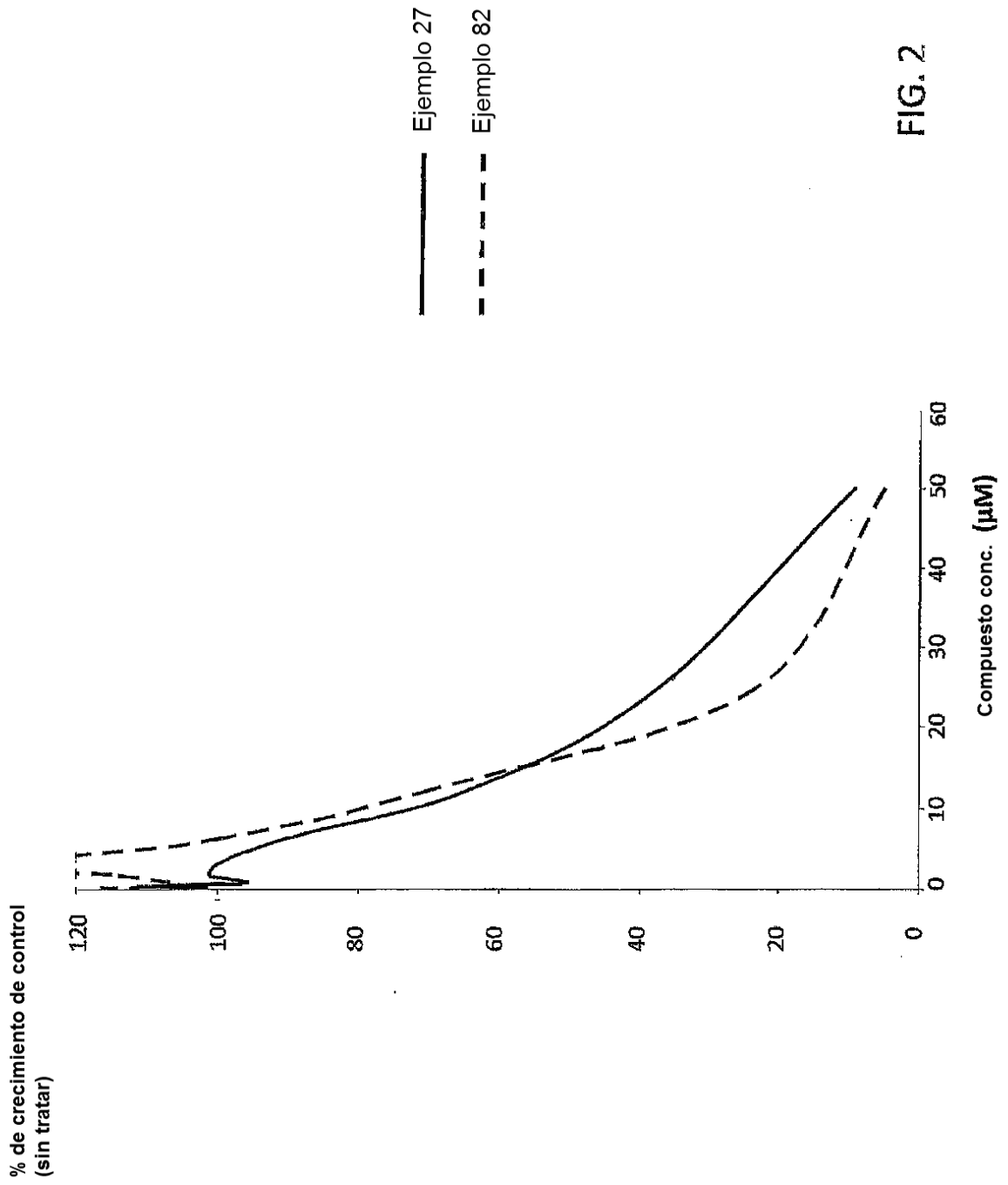


FIG. 2

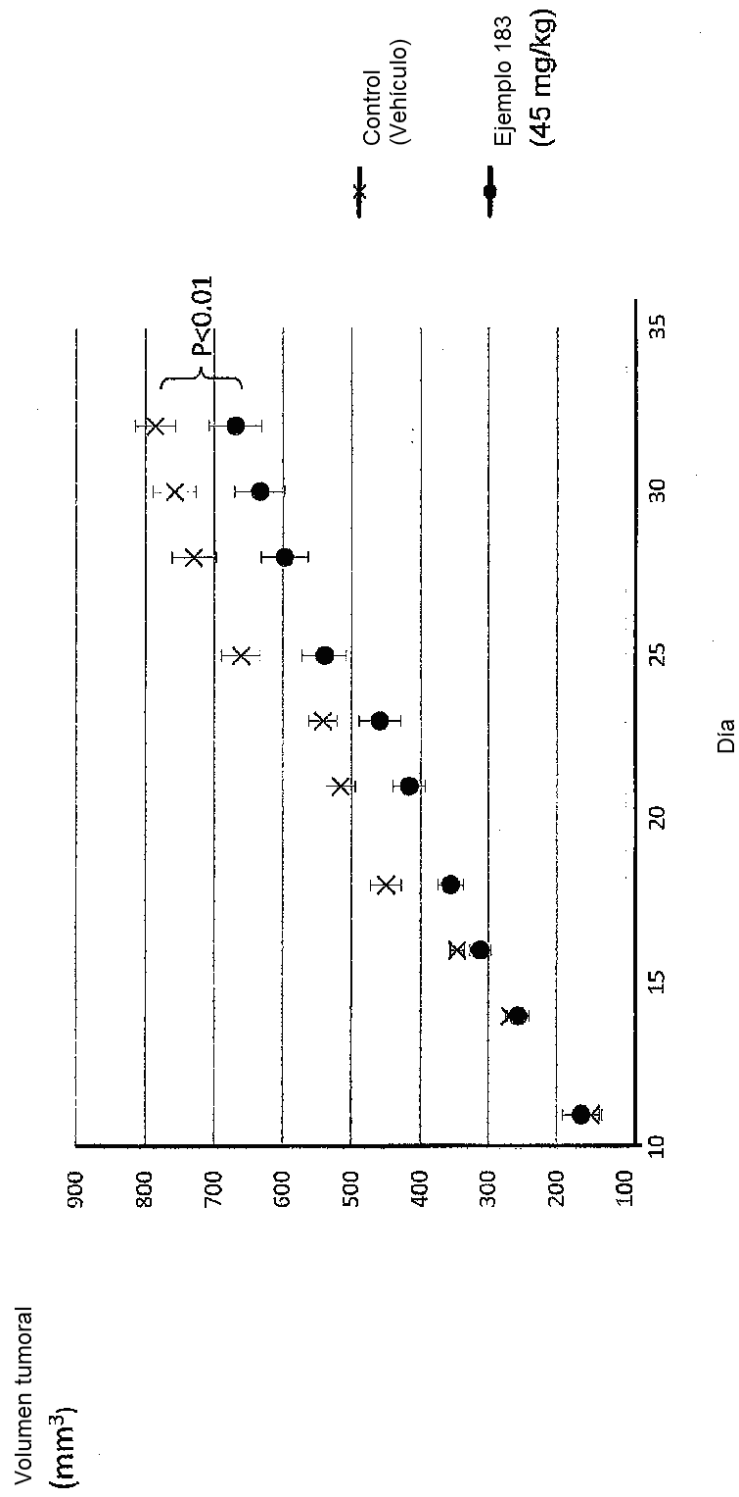


FIG. 3

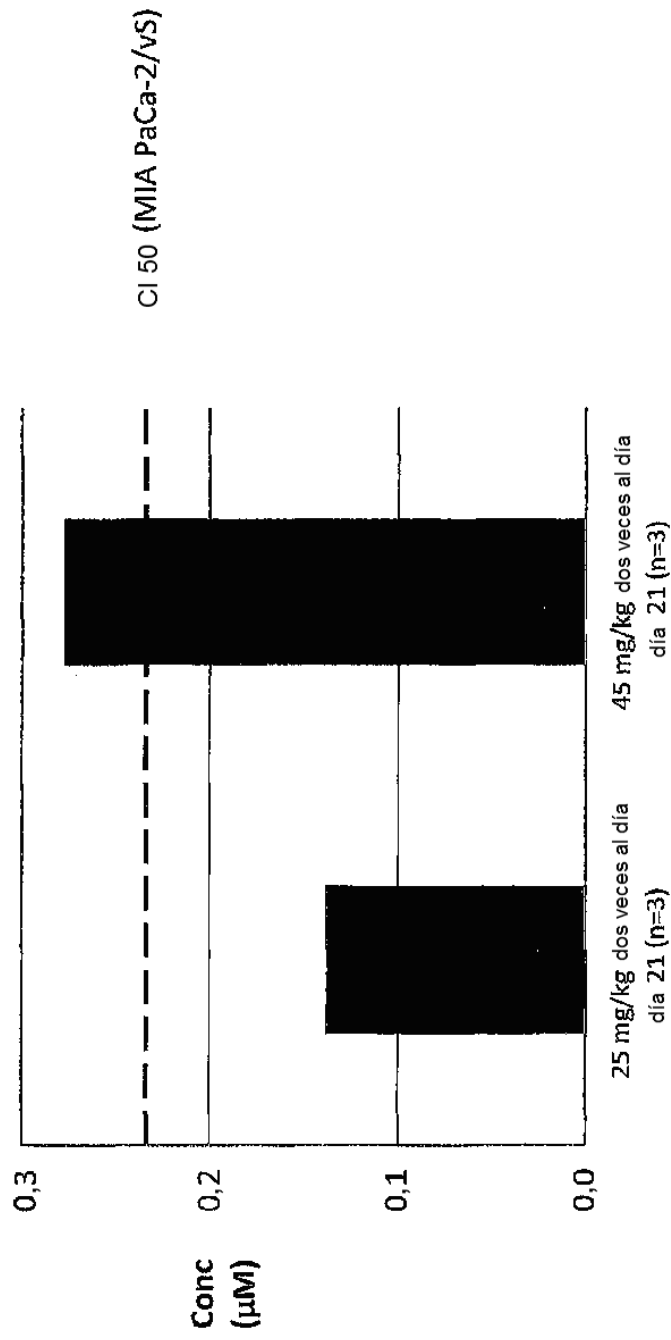


FIG. 4