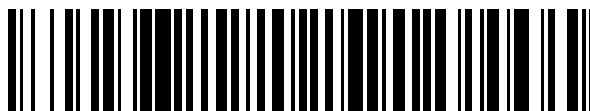


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 001**

51 Int. Cl.:

C07D 417/06 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
C07D 307/93 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2015 PCT/EP2015/080687**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16097389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2015 E 15820127 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3233848**

54 Título: **Derivados de bencenosulfonamida como agonistas inversos del receptor gamma huérfano asociado a retinoides ROR γ (t)**

30 Prioridad:

19.12.2014 FR 1463034
10.07.2015 FR 1556629

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2019

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR

72 Inventor/es:

MUSICKI, BRANISLAV;
OUVRY, GILLES;
THOREAU, ETIENNE y
BOUIX-PETER, CLAIRE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 718 001 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

Derivados de bencenosulfonamida como agonistas inversos del receptor gamma huérfano asociado a retinoides ROR γ (t)

5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida particulares, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos así como su utilización como agonistas inversos del receptor gamma huérfano asociado con retinoides ROR γ t.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos, así como a su utilización para el tratamiento por vía tópica y/u oral de enfermedades inflamatorias mediadas por receptores ROR γ t, concretamente acné, dermatitis atópica y/o psoriasis.

10 Los receptores nucleares forman una gran familia (llamada superfamilia) de factores de transcripción que corresponden a proteínas capaces de ser activadas por un ligando, de fijarse a secuencias específicas de ADN y de regular la transcripción de genes diana. De este modo, estos receptores están implicados en la regulación de una amplia variedad de funciones biológicas, incluyendo crecimiento, desarrollo, reproducción, diferenciación y metabolismo en una multitud de organismos vivos.

15 Los primeros miembros de esta superfamilia identificados y descritos en la bibliografía científica son los receptores nucleares para las hormonas esteroides, como los receptores de glucocorticoides y los receptores de estrógenos. Esta superfamilia también incluye entre sus miembros numerosos receptores para los cuales no se ha identificado ningún ligando. Estos receptores nucleares son llamados "receptores huérfanos".

20 Los receptores huérfanos asociados con retinoides (*Retinoid-related orphan receptors* en inglés) constituyen, por lo tanto, una subfamilia de receptores nucleares. Esta subfamilia está compuesta por tres miembros, cada uno con su propio perfil de expresión: ROR alfa (llamado ROR α), ROR beta (llamado ROR β) y ROR gamma (llamado ROR γ). Ya se han identificado dos isoformas de los receptores huérfanos ROR γ , a saber, ROR γ 1, que se expresa en una variedad de tejidos tales como el timo, los riñones, los músculos y el hígado, y ROR γ 2 (también llamado ROR γ t) que se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunitario.

25 En particular, el receptor ROR γ t desempeña un importante papel de regulador en la diferenciación celular de los linfocitos Th17 que corresponden a linfocitos T auxiliares cuya función es garantizar la defensa del organismo con respecto a un gran número de agentes patógenos extracelulares, tales como bacterias e infecciones fúngicas.

30 Sin embargo, también se ha demostrado que los linfocitos Th17 están implicados en una amplia variedad de trastornos inflamatorios, tales como el acné y enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis, artritis reumatoide y esclerosis en placas (Peck A, Mellins ED. Precarious balance; Th17 cells in host defense. *Infect Immun.* Enero 2010; 78(1) :32-8; Suarez-Farinas: J. *Allergy Clin. Immunol.* 2014; J. *Invest. Dermatol.* 2008, 128(11), 2625).

35 En efecto, los linfocitos Th17 producen numerosas citocinas con perfiles distintos, tales como interleucina-17A (IL-17A), interleucina-17F (IL-17F), interleucina-26 (IL-26), interleucina-21 (IL-21), interleucina-22 (IL-22) y TNF α , cuyo desarrollo, supervivencia y proliferación dependen de la interleucina-23 (IL-23). Estas citocinas son capaces de activar diferentes tipos de células efectoras, tales como queratinocitos, conduciendo de este modo a su hiperproliferación y la producción suplementaria de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y péptidos antimicrobianos, que a su vez reclutan y activan otras células del sistema inmunitario en la piel inflamada, lo que puede conducir a una amplificación de la respuesta inflamatoria.

40 De este modo, la activación de los linfocitos Th17 es responsable del reclutamiento de citocinas, concretamente interleucina-17 (IL17), y otros tipos de células proinflamatorias que conducirán a la mediación de trastornos inflamatorios tales como acné y/o de enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis.

45 Experimentos realizados en ratones muestran que una disminución en la expresión del receptor ROR γ t conduce a una disminución en la actividad de los linfocitos Th17, lo que, por consiguiente, permite reducir en gran medida la expresión de interleucina-17 (IL-17) (Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR: *Cell* 2006, 126, 1121-1133) y tratar con eficacia los trastornos inflamatorios y las enfermedades autoinmunitarias mediadas por estas citocinas, especialmente aquellas para las que se detectan niveles significativos de interleucina-17 (IL-17).

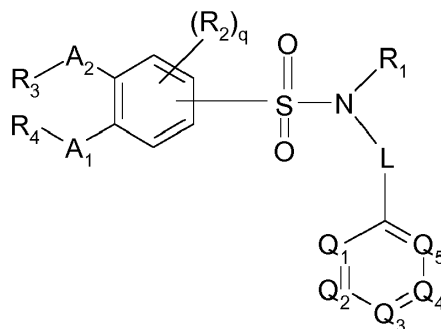
50 Para este fin, la solicitud de patente WO 2013/160418 describe compuestos de sulfonamida como agonistas inversos del receptor ROR γ t para poder tratar trastornos inflamatorios y enfermedades autoinmunitarias. De la misma manera, también se han desarrollado otros compuestos como agonistas inversos del receptor ROR γ t, como los descritos en las solicitudes de patente WO 2014/090712, WO 2014/008214, WO2013/169588, WO2013/160419, WO2013/1002027, WO2013/092939, WO2013/092941, WO2013/085890 y WO2012/ 100732.

55 Por lo tanto, existe una necesidad real de desarrollar nuevos compuestos como agonistas inversos del receptor ROR γ t para poder tratar con eficacia las enfermedades mediadas por dicho receptor, concretamente trastornos

inflamatorios, tales como acné y/o enfermedades autoinmunitarias tales como psoriasis y dermatitis atópica.

Este objetivo se logra gracias al empleo de derivados de sulfonamida particulares, como se describe a continuación, que permiten modular la actividad del receptor ROR γ t y, por consiguiente, tratar los trastornos inflamatorios y las enfermedades autoinmunitarias de ciertas patologías.

- 5 La presente invención tiene, concretamente, por objeto uno o más compuestos de fórmula (I), sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos:



(I)

Fórmula (I) en la que:

- q designa cero o un número entero que va de 1 a 3,
- 10 • L representa un enlace sencillo,
- R¹ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₃-C₅, un radical cicloalquilo de C₃-C₅, un radical alqueno, lineal o ramificado, de C₂-C₅, un radical alquil(C₁)cicloalquilo de C₃-C₅, un radical heterocicloalquilo de C₄-C₅, un radical alquil(C₁)heterocicloalquilo de C₄-C₅,
- 15 • R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un radical alquilo de C₁-C₅, lineal o ramificado, un radical alqueno C₂-C₄, lineal o ramificado, un radical alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano -CN; pudiendo estar los radicales alquilo, alqueno y alcoxi sustituidos por uno o varios átomos de halógeno,
- R³ representa un radical alquilo de C₁-C₃,
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo (CHR⁵)_n-(Z)_o-(CHR⁵)_p-R⁶,
- n, o y p, iguales o diferentes, designan cero o un número entero que varía de 1 a 3,
- 20 • Z representa un grupo divalente seleccionado entre -CH₂-, -NH- y -O-,
- R⁵ y R⁵ iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical metilo -CH₃, un radical hidroxilo -OH, un radical hidroxialquilo de C₁, un radical carboxílico -COOH,
- R⁶ representa:
 - un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 - 25 - un radical heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alquilo de C₁-C₃, lineal o ramificado, uno o varios grupos -OH, una o varias funciones carbonilo =O, uno o varios grupos hidroxialquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado, un ciclo pirrolidina uno o varios grupos amino, uno o varios grupos -C(=O)R⁷, uno o varios grupos S(=O)₂R⁷; representando R⁷ un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical hidroxilo -OH, un radical alcoxi de C₁-C₄ lineal o ramificado, o un radical amino N(R^{7a})(R^{7b}); con R^{7a} y R^{7b}, iguales o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ o un radical ciclopropilo,
 - un radical cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o varios grupos -OH,
 - un radical aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alquilo de C₁-C₃, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alcoxi de C₁-C₃, uno o varios grupos amino -NR¹¹R¹², uno o varios grupos -COR¹¹, una función carbonilo (=O), uno o varios grupos -OR¹¹, uno o varios grupos hidroxialquilo de C₁-C₄, uno o varios grupos -COOR¹¹, uno o varios grupos amido -CONR¹¹R¹², uno o varios grupos -SOR¹¹, uno o varios grupos -SO₂R¹¹,
 - 35

uno o varios grupos -NHCOR¹¹, uno o varios grupos -NHCOOR¹¹, uno o varios grupos -SO₂NR¹¹R¹² o uno o varios grupos -CN; representando R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

- 5 • A₁ representa un grupo divalente seleccionado entre -NR^a-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂- -SO(=NH)-, -CH₂-, -C=C-, -CH(R^a)-;
- A₂ representa un grupo divalente -SO(=N-R^b)-,
- R^a representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical acetilo -C(=O)CH₃,
- R^b representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo,
- 10 • Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅, iguales o diferentes, representan un átomo de nitrógeno o un grupo -CR'₂,
- R'₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₅,
- R^a y R³ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido por una o varias funciones carbonilo, uno o varios radicales alquilo de C₁-C₃,
- 15 • cuando A₁ representa -NR^a- entonces R^a y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ que comprende opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por al menos un radical R¹⁴,
- 20 • R¹⁴ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical alcoxi, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo hidróxi -OH, un grupo ciano -CN, un grupo -CONR¹⁵R¹⁶, un grupo -SO₂R¹⁵, un grupo -COR¹⁵ o un grupo amino -NR¹⁵R¹⁶; representando R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃.

Los compuestos según la invención corresponden a derivados de sulfonamida sulfurados que constan en su estructura de al menos un grupo sulfonamida SO₂-N y al menos un átomo de azufre.

25 Los compuestos según la invención permiten modular, es decir inhibir, la actividad del receptor ROR_γt.

La presente invención también tiene por objeto el o los compuestos tal como se han definido anteriormente como medicamento y cosmético.

30 Otro objeto de la invención se refiere al o a los compuestos tal como se han definido anteriormente para su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR_γt, concretamente trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR_γt.

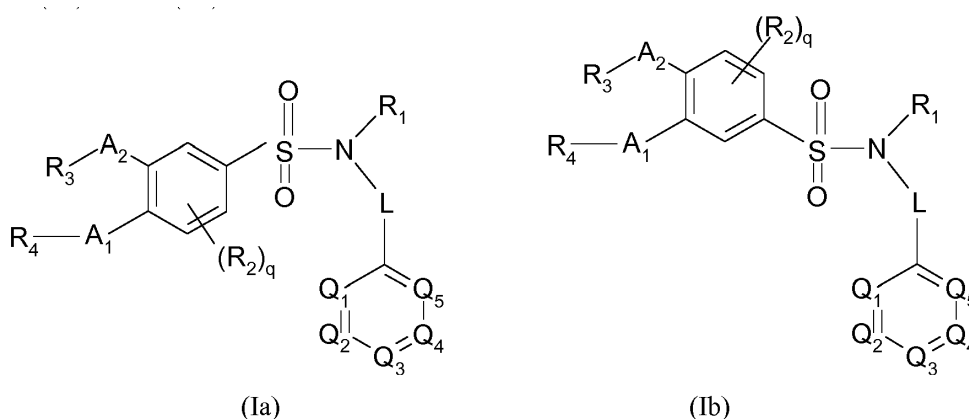
Por otro lado, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, uno o varios compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

35 La presente invención se refiere también a la composición farmacéutica tal como se ha descrito anteriormente para su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR_γt, concretamente trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias.

Finalmente, la invención se refiere a un método de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR_γt que comprende la administración, concretamente por vía tópica u oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o varios compuestos tal como se han definido anteriormente a un paciente.

40 Otros objetos y características, aspectos y ventajas de la invención serán aún más claramente evidentes con la lectura de la descripción y de los ejemplos siguientes.

Preferiblemente, el o los compuestos de fórmula (I) según la invención se selecciona o seleccionan entre el o los compuestos de fórmulas (Ia) y/o (Ib):



Fórmulas (Ia) y (Ib) en las que R¹, R₂, R'₂, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R^a, R^b, Z, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, A₁, A₂, L y los índices q, n, o y p tienen los mismos significados que en la fórmula (I) descrita anteriormente.

5 En las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), L representa un enlace sencillo.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₃-C₅, concretamente ramificado de C₄.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical cicloalquilo de C₃-C₅.

10 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical alquenilo, lineal o ramificado, de C₂-C₅.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical alquil(C₁)cicloalquilo de C₃-C₅.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical heterocicloalquilo de C₄-C₅.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R¹ representa un radical alquil(C₁)heterocicloalquilo de C₄-C₅.

15 Preferiblemente, R¹ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₃-C₅, concretamente ramificado, y aún más preferiblemente ramificado de C₄.

En las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R³ representa un radical alquilo, lineal o ramificado de C₁-C₃, concretamente de C₁.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅, iguales o diferentes, representan un grupo -CR'₂, con R'₂ pudiendo representar un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₅.

20 Preferiblemente, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), Q₃ representa un grupo -CR'₂ con R'₂ representando un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₅, concretamente de C₂.

Preferiblemente, Q₁, Q₂, Q₄ y Q₅, iguales o diferentes, representan un grupo -CR'₂, con R'₂ representando un átomo de hidrógeno.

25 Según una realización preferible, Q₃ representa un grupo -CR'₂ con R'₂ representando un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₅, concretamente de C₂, y Q₁, Q₂, Q₄ y Q₅, iguales o diferentes, representan un grupo -CR'₂, con R'₂ representando un átomo de hidrógeno.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), el índice q corresponde a cero.

En las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₂ representa el grupo divalente -SO(=N-R^b)-.

Preferiblemente, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₂ representa el grupo divalente -SO(=N-R^b)- con R^b representando un átomo de hidrógeno.

30 Preferiblemente, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa un grupo divalente seleccionado entre los grupos -NR^a- y -CH(R^a)-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -NR^a-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -O-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -SO-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -S-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -SO₂-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -SO(=NH)-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -CH₂-.

5 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -C=C-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -CH(R^a)-.

Preferiblemente, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), A₁ representa el grupo divalente -O-, -S- y -SO-, y aún más preferiblemente el grupo divalente -O-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), los índices n, o y p, iguales o diferentes, designan cero.

10 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), los índices n, o y p, iguales o diferentes, designan un número entero que varía de 1 a 3.

Según una realización, los índices n y o designan 1 y el índice p designa cero.

Según una realización, los índices n y p designan cero y el índice o vale 1.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), Z representa un grupo metileno -CH₂-.

15 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), Z representa un grupo divalente -O-.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), Z representa un grupo divalente -NH-.

Preferiblemente, R⁴ es diferente de un átomo de hidrógeno.

Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁴ representa un grupo Z-R⁶, con Z teniendo el significado descrito anteriormente.

20 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁴ representa un grupo -CH₂-R⁶.

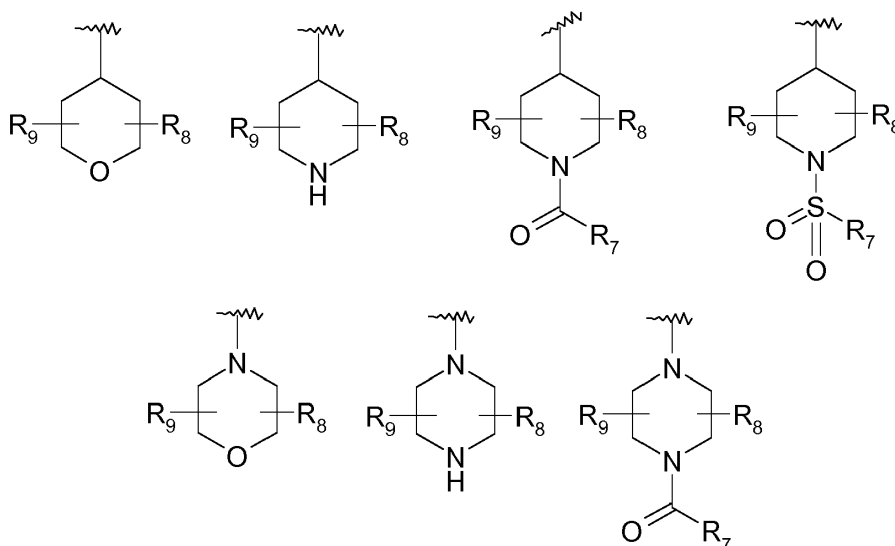
Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁴ representa un grupo -O-R⁶.

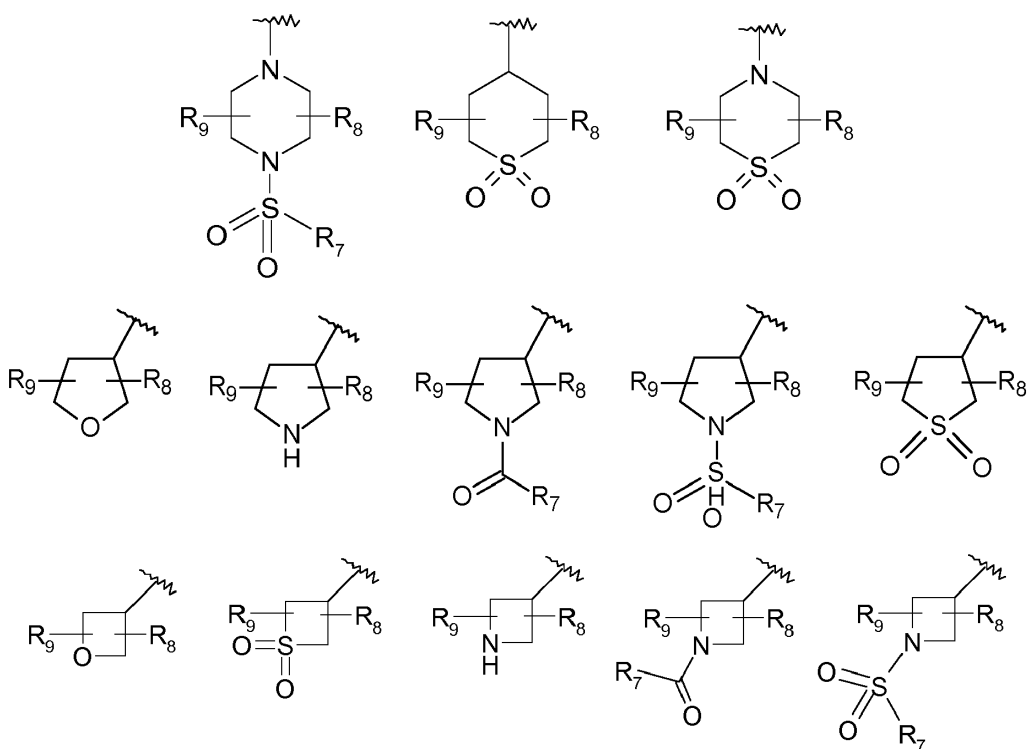
Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁴ representa un grupo -NH-R⁶.

De este modo, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁴ se selecciona entre los grupos -CH₂-R⁶, -O-R⁶ o -NH-R⁶.

25 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁶ representa un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico espiro.

Según una realización, R⁶ representa un radical heterocicloalquilo, preferiblemente seleccionado entre:

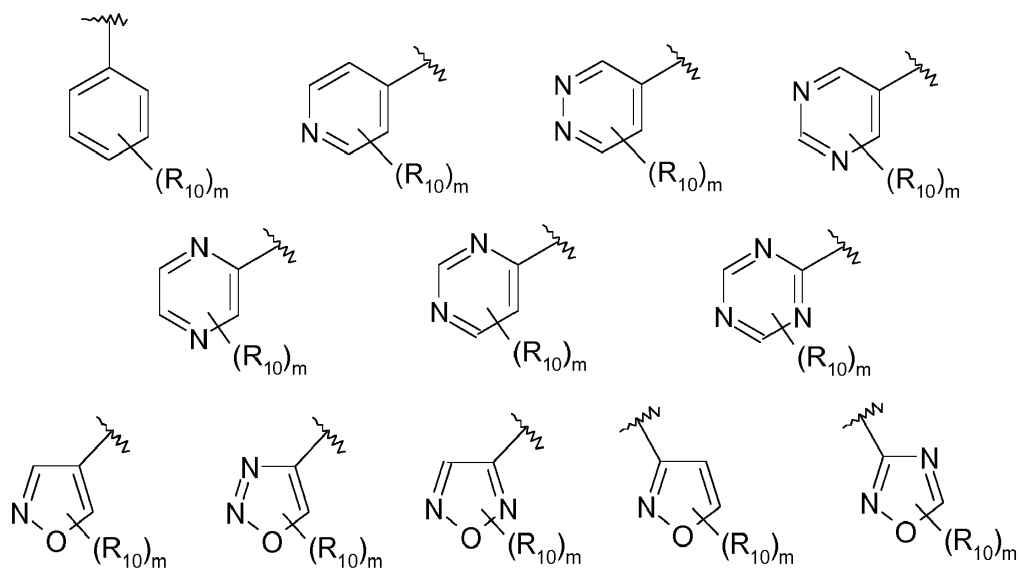




en los que:

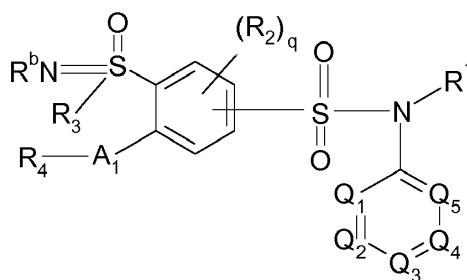
- 5
- R₇ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical hidroxilo -OH, un radical alcoxi de C₁-C₃ o un radical amino en N(R^{7a})(R^{7b}),
 - R^{7a} y R^{7b}, iguales o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ o un radical ciclopropilo,
- 10
- R₈ y R₉, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un grupo hidroxilo -OH, un grupo carbonilo, un radical hidroxialquilo de C₁ (CH₂OH) un grupo amino -NH₂,
 - R₈ y R₉ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo carbocíclico que consta de 5 a 7 miembros.

15 Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), R⁶ representa un radical aromático o heteroaromático seleccionado preferiblemente entre:



en los que:

- 5
 - R₁₀ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno; una función carbonilo (=O), un grupo OR¹¹, un grupo hidroxialquilo de C₁-C₄, un grupo amino -NR¹¹R¹², un grupo -COR¹¹, un grupo -COOR¹¹, un grupo amido -CONR¹¹R¹², un grupo -SOR¹¹, un grupo -SO₂R¹¹, un grupo -NHCOR¹¹, un grupo -NHCOOR¹¹, un grupo -SO₂NR¹¹R¹² o un grupo ciano -CN,
 - R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno
 - m designa cero o un número entero que va de 1 a 3.
- 10 Preferiblemente, R⁶ representa un radical aromático o heteroaromático tal como se ha definido anteriormente opcionalmente sustituido por uno o varios grupos metilo -CH₃, uno o varios grupos metoxi -OCH₃, uno o varios grupos hidroxilo -OH, uno o varios grupos amino -NH₂, uno o varios grupos -CH₂OH, uno o varios grupos ciano -CN, uno o varios átomos de halógeno, una o varias funciones carbonilo.
Según una realización, R⁶ representa un átomo de hidrógeno.
- 15 Según una realización, R⁶ representa un radical cicloalquilo de C₃-C₆.
Según una realización, R₈ y R₉ representan un átomo de hidrógeno.
Según una realización, R₈ y R₉ representan un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃.
Según una realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), cuando A₂ representa un grupo divalente SO(=N-R^b)- entonces A₁ representa un grupo divalente seleccionado entre los grupos -NR^a- y -CH(R^a) - y R^a y R₃ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo que consta de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por una o varias funciones carbonilo, uno o varios átomos de halógeno o uno o varios radicales alquilo de C₁-C₂.
- 20 Según esta realización, R^a y R₃ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo sin sustituir que consta de 5 o 6 miembros.
- 25 Según esta realización, A₂ representa SO(=N-R^b)- con R^b representando preferiblemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃.
Según otra realización, en las fórmulas (I), (Ia) y (Ib), cuando A₂ representa un grupo divalente -SO(=N-R^b)- entonces A₁ representa un grupo divalente seleccionado entre los grupos divalentes -NR^a-, -O-, -CH₂-, -C=C- o -CH(R^a).
- 30 Según esta realización, R^a y R₃ no forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo que consta de 5 o 6 miembros.
- 35 Según una realización, cuando A₁ representa -NR^a- entonces R^a y R⁴ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ que comprende opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por al menos un radical R¹⁴ tal como se define en la fórmula (I) descrita anteriormente.
En particular, el grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ puede ser monocíclico, bicíclico o bicíclico espiro.
Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres radicales R¹⁴ tal como se han definido anteriormente.
- 40 De forma más simple, el o los compuestos según la invención se selecciona o seleccionan entre los compuestos de fórmula (II) así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos:



(II)

Fórmula (II) en la que:

- R³ representa un radical alquilo de C₁-C₃,
- R¹, R₂, R'₂, R³, R⁴, R⁵, R⁵, R⁶, R⁷, R^{7a}, R^{7b}, R₈, R₉, R₁₀, R¹¹, R¹², R^a, R^b, Z, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, A₁, y los índices q, m, n, o y p tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

Preferiblemente, R^b representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de C₁.

Preferiblemente, R^b representa un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R³ representa un radical alquilo de C₁.

Preferiblemente, R¹ representa un radical alquilo ramificado de C₃.

- 10 Preferiblemente, R⁴ representa un grupo (CHR⁵)_n-(Z)_o-(CHR⁵)_p-R⁶ con R⁶ correspondiendo preferiblemente a un radical aromático o heteroaromático, un radical cicloalquilo o un radical heterocíclico tal como se han definido anteriormente en la fórmula (I) o tal como anteriormente.

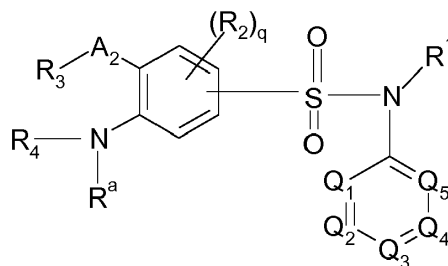
- 15 Preferiblemente, Q¹-Q² y Q⁴-Q⁵ corresponden a un grupo -CR² con R² designando un átomo de hidrógeno y Q³ corresponde a un grupo -CR² con R² designando un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₅, preferiblemente de C₂.

Preferiblemente, Q¹ y Q³, iguales o diferentes, corresponden a un grupo -CR'₂ con R'₂ designando un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₅, preferiblemente de C₂.

- 20 En particular, cuando el grupo A₁ representa un grupo divalente -NR^a entonces R^a y R₄ no forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ tal como se define en la fórmula (I) descrita anteriormente.

Según una realización, preferiblemente, R¹ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₃-C₅ y R^b representa un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, el o los compuestos según la invención se selecciona o seleccionan entre los compuestos de fórmula (III) así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos:



(III)

Fórmula (III) en la que:

- R¹, R₂, R'₂, R³, R^b, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, A₂ y el índice q tienen los mismos significados que en la fórmula (I) descrita anteriormente,
- R^a y R₄ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ que comprende opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido por al menos un radical R¹⁴,

- R¹⁴ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical alcoxi, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo -OH, un grupo ciano -CN, un grupo -CONR¹⁵R¹⁶, un grupo -SO₂R¹⁵, un grupo -COR¹⁵ o un grupo amino -NR¹⁵R¹⁶; representando R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃.

5

En particular, el grupo heterocicloalquilo C₂-C₁₀ puede ser monocíclico, bicíclico o bicíclico espiro.

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (Ia) y (Ib) se pueden presentar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge et al., 1977, "sels pharmaceutiquement acceptables", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1 -19.

- 10 En particular, cuando los compuestos de fórmula según la invención se presentan en forma de sales entonces la electroneutralidad de dichos compuestos está garantizada por un contraión catiónico Y externo que puede ser orgánico o mineral.

Y se puede seleccionar entre los cationes inorgánicos apropiados tales como iones de metales alcalinos, concretamente Na⁺, K⁺, iones de metales alcalinotérreos, concretamente Ca²⁺, Mg²⁺, o incluso otros cationes tales como el ion aluminio Al³⁺.

15

Y se puede seleccionar entre los cationes orgánicos apropiados tales como el ion amonio NH₄⁺, iones amonio sustituidos tales como NH₃R⁺, NHR₂⁺, NR₄⁺ con R representando un radical alquilo de C₁-C₄.

En particular, los iones amonio sustituidos son aquellos seleccionados entre los derivados de etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, aminoácidos tales como lisina y arginina.

20

Un ejemplo de un ion amonio cuaternario puede ser el ion N⁺ (CH₃)₄.

El o los compuestos según la invención puede estar en forma de sus solvatos.

En el sentido de la presente invención, el término "solvato" significa un complejo de soluto (es decir, el compuesto según la invención o la sal de dicho compuesto) y disolvente.

- 25 Si el disolvente es agua, entonces el solvato se puede considerar convenientemente un hidrato, por ejemplo, un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

Por ejemplo, los solvatos y/o hidratos pueden obtenerse directamente al final del proceso de síntesis, aislándose el compuesto diana en forma de hidrato, por ejemplo un monohidrato o hemihidrato, o en forma de solvato del disolvente de reacción y/o del disolvente de purificación.

- 30 A menos que se indique lo contrario, cualquier referencia a un compuesto según la invención también incluye el solvato o hidrato del compuesto correspondiente.

Los procedimientos típicos para la preparación e identificación de hidratos y solvatos son bien conocidos por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, las páginas 202-209 de KJ Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" en Polymorphism in Pharmaceutical Solids, edición. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999.

35

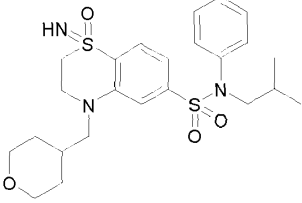
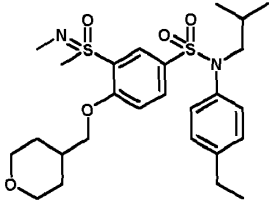
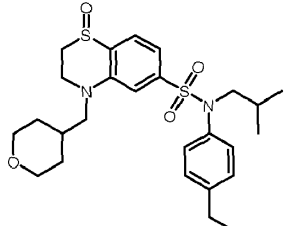
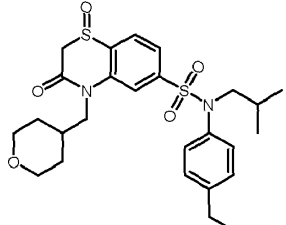
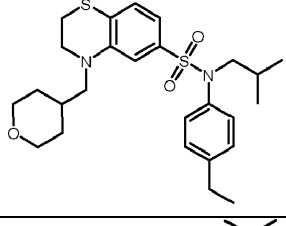
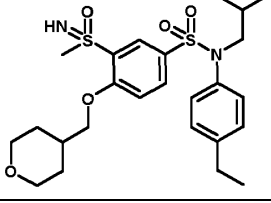
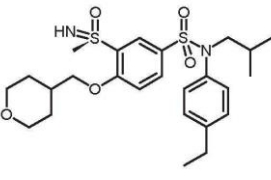
Los hidratos y los solvatos se pueden aislar y caracterizar por métodos conocidos en la técnica, tales como el análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía de masas TGA, espectroscopia infrarroja TGA, difracción de rayos X en polvo, titulación de Karl Fisher, difracción de rayos X y similares.

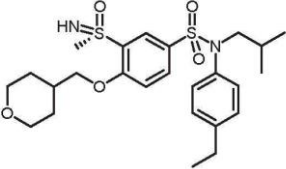
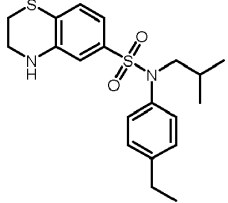
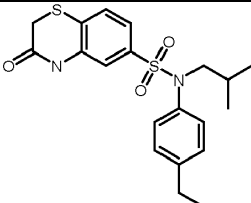
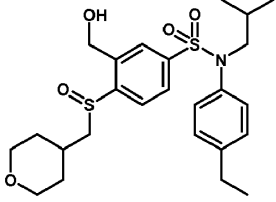
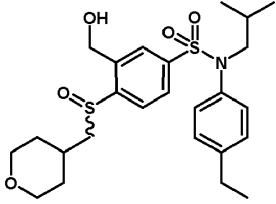
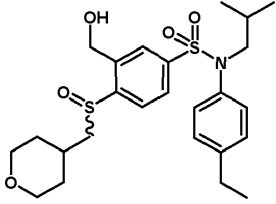
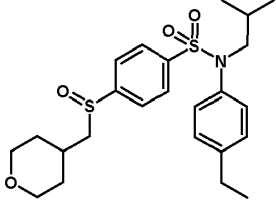
Preferiblemente, el o los compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre los siguientes compuestos tal como se describen en las tablas a continuación, así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

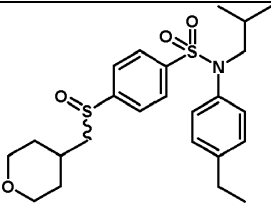
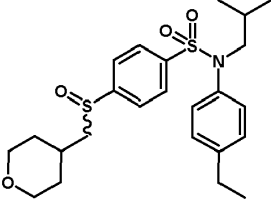
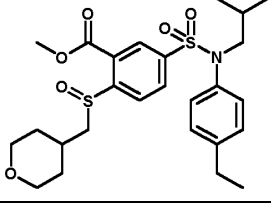
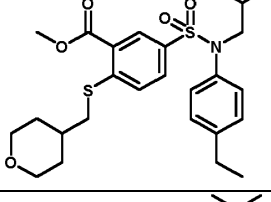
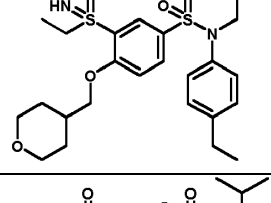
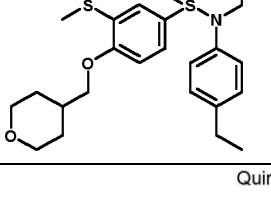
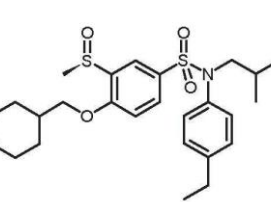
40

Los ejemplos que no entran en la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 no son parte de la invención.

Tabla 1:

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ ⁶ -benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico Compuesto 1	C	ND
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno- N-metil-sulfoximina Compuesto 2	B	ND
	Ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ ⁴ -benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico Compuesto 3	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1,3-dioxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ ⁴ -benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico Compuesto 4	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico Compuesto 6	C	ND
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 26	A	A
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida compuesto 7 (enantiómero A del compuesto 26)	A	A

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
<p>Quiral</p> 	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida compuesto 8 (enantiómero B del compuesto 26)	A	A
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico Compuesto 9	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico Compuesto 10	C	ND
	N-(4-etil-fenil)-3-hidroximetil-N-isobutil-4-(tetrahidropiran-4-il-metano-sulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 15	B	ND
	N-(4-etil-fenil)-3-hidroximetil-N-isobutil-4-(tetrahidropiran-4-il-metano-sulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 11 (enantiómero A del compuesto 15)	B	ND
	N-(4-etil-fenil)-3-hidroximetil-N-isobutil-4-(tetrahidropiran-4-il-metano-sulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 12 (enantiómero B del compuesto 15)	B	ND
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 29	B	B

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 13 (enantiómero A del compuesto 29)	B	B
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfinil)-bencenosulfonamida Compuesto 14 (enantiómero B del compuesto 29)	B	B
	5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-il-metanosulfinil)-benzoato de metilo Compuesto 16	C	ND
	5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfinil)-benzoato de metilo Compuesto 17	C	ND
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 18	A	A
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 27	A	A
Quiral			
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 19 (enantiómero A del compuesto 27)	B	A

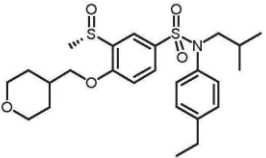
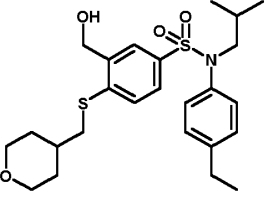
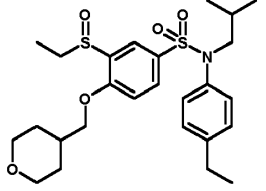
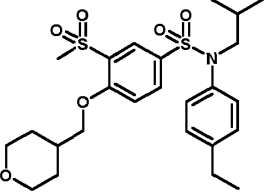
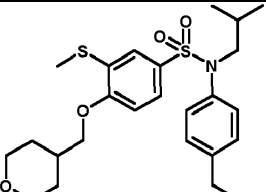
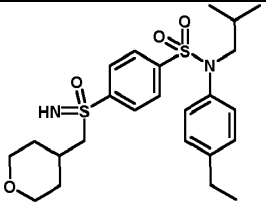
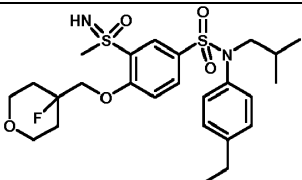
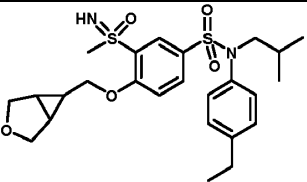
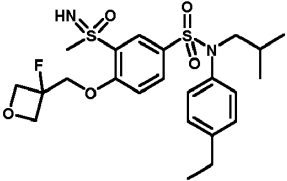
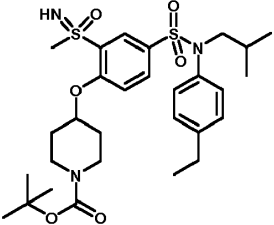
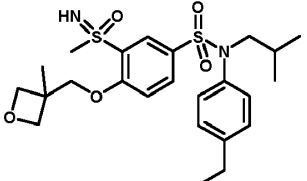
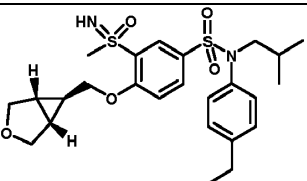
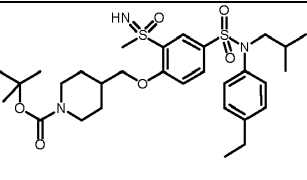
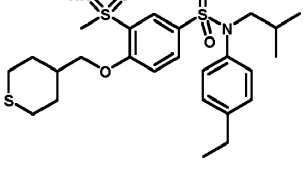
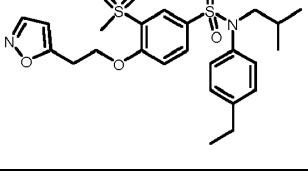
		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
<p>Quiral</p> 	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 20 (enantiómero B del compuesto 27)</p>	B	B
	<p>N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil-sulfanil)-bencenosulfonamida Compuesto 21</p>	B	A
	<p>etanosulfinil-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 22</p>	B	B
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfonyl-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 24</p>	B	A
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metil-sulfanil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 25</p>	B	B
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfoximinil)-bencenosulfonamida Compuesto 28</p>	C	ND

Tabla 2:

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	<p>N-(4-etilfenil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 30</p>	A	A

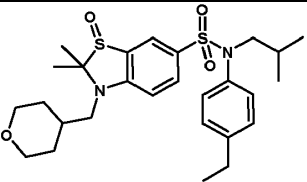
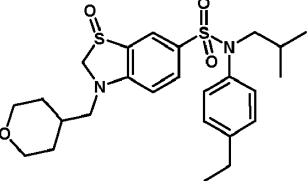
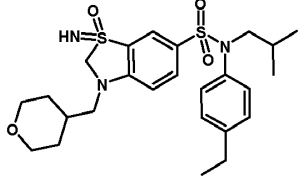
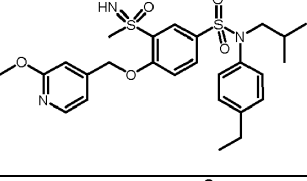
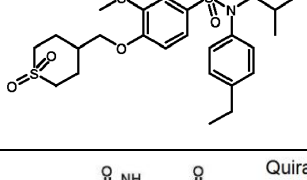
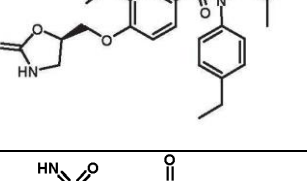
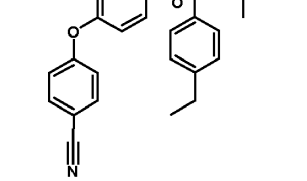
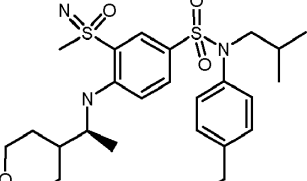
		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	4-((3-oxabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 31	A	ND
	N-(4-etilfenil)-4-((3-fluorooxetan-3-il)-metoxi)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 32	C	ND
	4-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metil-sulfonimidoil)-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Compuesto 33	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((3-metil-oxetan-3-il)metoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 34	C	ND
	4-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-benceno-sulfonamida Compuesto 35	A	ND
	4-((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metil-sulfonimidoil)fenoxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Compuesto 36	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 37	A	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(2-(isoxazol-5-il)etoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 38	C	ND

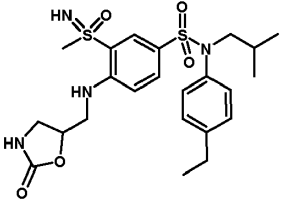
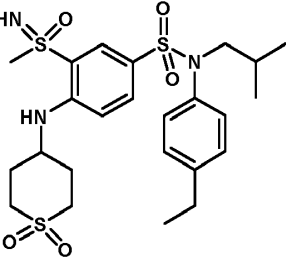
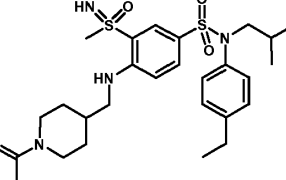
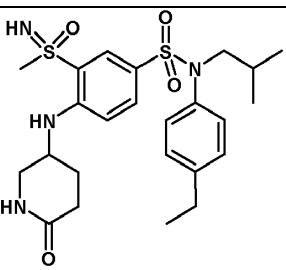
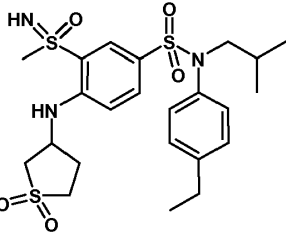
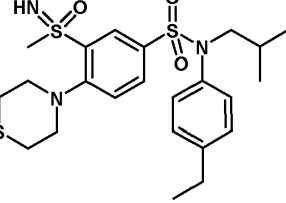
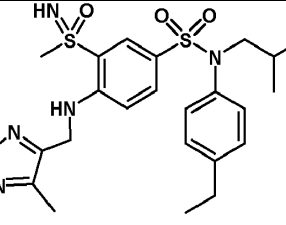
		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 39	C	ND
	4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 40	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)bencenosulfonamida Compuesto 42	C	ND
	4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 43	C	ND
	4-((2,4-difluorobencil)-oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 45	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metillsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 46	C	ND
	4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 47	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)oxi)bencenosulfonamida Compuesto 48	C	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 49	C	ND
	4-((1-acetilpiridin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 50	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil-piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida Compuesto 51	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida Compuesto 52	A	A
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 53	A	A
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 54	B	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 55	A	A
	4-(((1,1-dioxidotetrahidro-tiofen-3-il)-metil)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 56	B	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	4-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 57	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((6-oxopiperidin-3-il)-metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 58	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((5-oxopirrolidin-3-il)-metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 59	B	B
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 60	B	ND
	N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 61	A	A
	N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 62	A	A
	4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 63	B	C
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 64	A	A

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-morfolinoetil)-bencenosulfonamida Compuesto 65	B	B
	3-amida 1-[(4-etil-fenil)-isobutil-amida] del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno-1,3-disulfónico Compuesto 66	A	A
	3-amida 1-[(4-etil-fenil)-isobutil-amida] del ácido 4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-benceno-1,3-disulfónico Compuesto 67	B	ND
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidropiran-4-ilmetilsulfanil)-bencenosulfonamida Compuesto 68	B	B
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico Compuesto 70	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ4-benzo-[1,4]-tiazina-7-sulfónico Compuesto 71	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico Compuesto 72	B	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidrobenzotiazol-6-sulfónico Compuesto 73	C	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1 λ ⁴ -benzotiazol-6-sulfónico Compuesto 74	B	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ ⁴ -benzotiazol-6-sulfónico Compuesto 75	C	ND
	(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1 λ ⁶ -benzotiazol-6-sulfónico Compuesto 76	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metoxi-piridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 77	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metoxipiridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 78	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)-metoxi)bencenosulfonamida Compuesto 79	C	ND
	4-(4-cianofenoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 80	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 81	B	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)benzenosulfonamida Compuesto 82	B	ND
	4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 83	C	ND
	4-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 84	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((6-oxopiperidin-3-il)-amino)benzenosulfonamida Compuesto 85	C	ND
	4-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 86	B	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-tiomorfolinobenzeno-sulfonamida Compuesto 87	A	A
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 88	C	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	3-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)-fenil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de metilo Compuesto 89	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metilpiridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 90	C	ND
	4-(((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benceno-sulfonamida Compuesto 91	A	A
	N-(4-etilfenil)-4-(((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 92	B	B
	4-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-amino)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo Compuesto 93	C	ND
	3-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo Compuesto 94	C	ND
	4-(((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 95	B	B

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	4-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((2-oxopiperidin-4-il)-metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 96	C	ND
	4-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 97	B	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tietan-3-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 99	A	A
	4-(((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 100	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((R)-3-metilmorfolino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 103	C	C
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 105	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((S)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 106	C	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((2-oxopiperidin-4-il)amino)benzenosulfonamida Compuesto 107	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)benzenosulfonamida Compuesto 109	C	ND
	6-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)-fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc butilo Compuesto 110	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro-[3.3]heptan-6-il)benzenosulfonamida Compuesto 111	A	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)benzenosulfonamida Compuesto 112	B	A
	4-(2,2-dioxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 113	B	B
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)benzenosulfonamida Compuesto 114	B	B
	4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 115	B	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-N-(4-ethylfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 117	B	ND
	4-(((2H-tetrazol-5-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 118	C	ND
	-4(etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)benzenosulfonamida Compuesto 121	C	ND
	4-(6-acetil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 122	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-morfolinobenzosulfonamida Compuesto 123	A	A
	N-(4-etilfenil)-4-(((4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 124	A	A
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 125	B	C
	4-(((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 126	C	ND

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metoxipiridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 127	B	B
	N-(4-etilfenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benceno-sulfonamida Compuesto 128	C	C
	N-(4-etilfenil)-4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 129	C	C
	N-(4-etilfenil)-4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 130	C	C
	N-(4-etilfenil)-4-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 131	C	C
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((3-pirrolidin-1-il)oxetan-3-il)metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 132	C	ND
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((pirimidin-4-ilmetil)-amino)bencenosulfonamida Compuesto 133	A	A

		CI50 hRORg	CI50 hCD4/IL17
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)benzenosulfonamida Compuesto 137	B	B
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperazin-1-il)benzenosulfonamida Compuesto 140	C	ND
	N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 141	C	ND
	N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida Compuesto 142	A	A
	N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida Compuesto 143	B	B

ND: no determinado; A: CI50 <100 nM.; B: CI50 = 100nM-1µM; C: CI50 > 1µM

En las tablas descritas anteriormente, las concentraciones inhibitoras medias IC₅₀ para los compuestos que pertenecen a la fórmula (I) según la invención se dieron según los modelos siguientes:

Transactivación de GAL4-RORγ

- 5 El modelo de transactivación de RORγ se desarrolló a partir de la línea HG5LN, que es una línea HeLa que expresa de manera estable un gen indicador de luciferasa controlado por pentámero del dominio de reconocimiento GAL4 de levadura y un promotor de β-globina. La línea HG5LN se transfeció de manera estable con el DNA-binding domain (DBD) (o dominio de unión al ADN) de GAL4 fusionado al ligand-binding domain (LBD) ROR gamma. Las moléculas que inhiben la actividad ROR gamma constitutiva reducen la expresión de luciferasa, induciendo de este modo una
- 10 disminución en la luminiscencia emitida.

Las células se siembran en placas de 384 pocillos (5000 células en 45 µl/pocillo de medio de cultivo que contiene un 10% de suero fetal de ternera) y se incuban durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂. Después se añaden 5 µl de las moléculas a ensayar (compuestos descritos en las tablas descritas anteriormente) a cada pocillo y las placas se incuban durante 18 horas a una temperatura de 37 °C bajo 5 % de CO₂. Se añaden 20 µl del sustrato de luciferasa

15 (Promega) a cada pocillo y la luminiscencia emitida se lee mediante un lector de microplacas.

Las unidades de luminiscencia ('RLU') se normalizan mediante controles positivos ('POS' que contiene una concentración saturante de benzenosulfonamida, N-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]fenil]) y controles negativos ('NEG' que contiene DMSO): % de inhibición = ((RLU-NEG)*100)/(POS-NEG). Las CI50 se calculan a partir de un modelo logístico de 4 parámetros con ayuda del software XLFit (IDBS).

Secreción de IL-17A

5 Este modelo permite medir el efecto de los inhibidores sobre la secreción de IL-17A por las células CD4+. Las células son CD4+ congeladas (STEMCELL, # 70026), aisladas de sangre humana periférica y activadas por anticuerpos anti-CD3 y anti-CD28. La cantidad de IL-17A secretada se mide con la tecnología TR-FRET (kit de interleucina humana 17A HTRF® (Cisbio, #64H17PEC)).

10 Las células se descongelan rápidamente, se resuspenden en su medio de cultivo (RPMI con SVF al 10% inactivado) suplementado con anticuerpos solubles anti-CD28 y se siembran (100 000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos previamente recubiertas con anticuerpos anti-CD3. A continuación, las células se tratan con los intervalos de inhibidores a ensayar (de 1000 nM a 0,05 nM, DMSO al 0,1%). Después de 4 días de incubación, la señal de HTRF se mide con ayuda de un lector de microplacas (λexcitación = 337 nm, λemisión = 620/665 nm). Las relaciones obtenidas (665/620) se normalizan con respecto al control positivo (células activadas por anti-CD3 y anti-CD28, DMSO al 0,1%). Las CI₅₀ se calculan a partir de un modelo logístico de 4 parámetros con ayuda del software XLFit (IDBS).

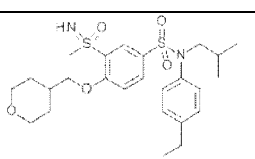
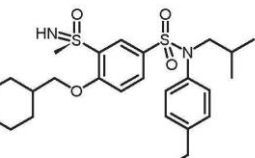
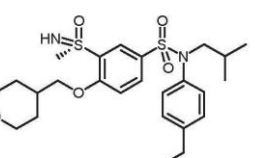
15 En la siguiente tabla, las concentraciones inhibitoras medias CI₅₀ para los compuestos que pertenecen a la fórmula (I) según la invención se dieron de acuerdo con el ensayo hERG.

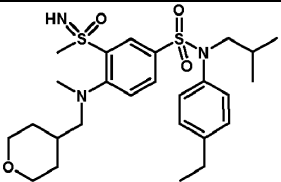
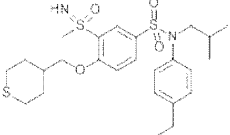
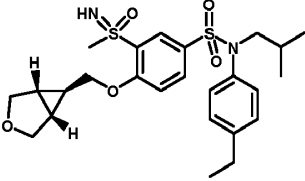
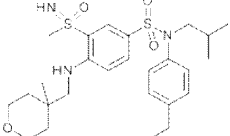
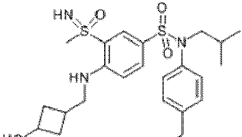
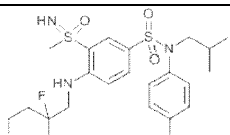
El ensayo hERG permite estudiar un gen que codifica una proteína necesaria para el funcionamiento de los canales de potasio del tejido cardíaco. El método de patch clamp en células CHO-K1 (células transfectadas con el gen hERG y que presenta actividad de los iones K+ en las membranas) se utiliza para predecir el bloqueo in vitro de hERG (human Ether-a-go-go Related).

20 La solución extracelular (control) se aplica primero. Las células (células de ovario de hámster chino que expresan el gen human Ether-a-go-go Related Gene) se estabilizan con la solución extracelular durante 5 minutos. Las células se incuban durante 5 minutos con las moléculas de la concentración más baja a la más alta a un DMSO final del 0,6%.

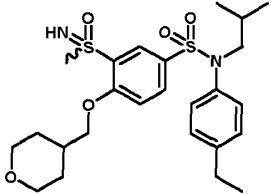
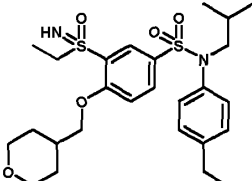
25 El método de cálculo de la inhibición para cada concentración: % de inhibición = 100 x (amplitud de corriente de cola de la molécula incubada - amplitud de corriente de cola del vehículo control). El resultado se expresa como una CI₅₀ en μM.

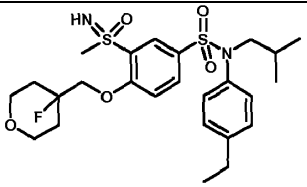
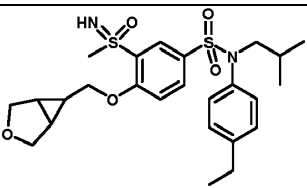
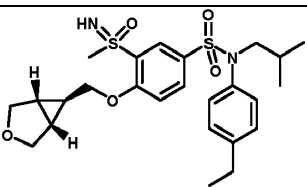
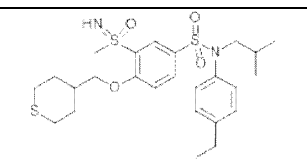
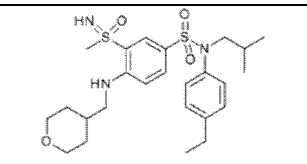
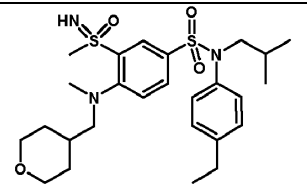
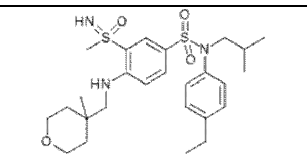
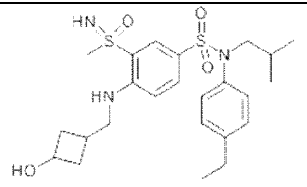
Los resultados se dan para los siguientes compuestos:

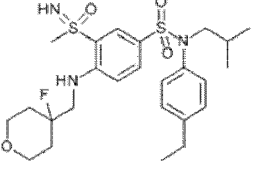
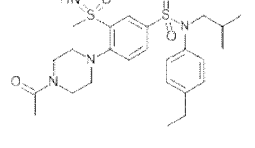
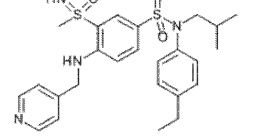
Compuestos		hERG CI ₅₀
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfoximin-4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 26	>30
Quiral  enantiómero A	compuesto 7, enantiómero A del compuesto 26	> 30
Quiral  enantiómero B	compuesto 8, enantiómero B del compuesto 26	>30

Compuestos		hERG CI50
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 53	11,8
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida Compuesto 37	11,8
	4-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-benceno-sulfonamida Compuesto 35	> 30
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 55	14,1
	N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 61	25,7
	N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 62	16,4

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) según la invención se seleccionan entre los compuestos siguientes:

 enantiómero A	enantiómero A del compuesto 7
	N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etanosulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 18

Compuestos	
	<p>N-(4-etilfenil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 30</p>
	<p>4-((3-oxabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzeno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 31</p>
	<p>4-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 35</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benzeno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 37</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 52</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)-benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 53</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 55</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 61</p>

Compuestos	
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 62</p>
	<p>:4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 63</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 64</p>

El o los compuestos preferidos según la invención presentan la ventaja de tener una alta actividad biológica, en particular una concentración inhibitoria media CI50 que es menor que 100 nM de acuerdo con el ensayo de Transactivación de GAL-4 ROR γ t como se ha descrito anteriormente.

- 5 Además, el o los compuestos preferidos según la invención presentan la ventaja de tener una baja toxicidad.

La invención también se refiere al o a los compuestos como se han descrito anteriormente como un medicamento y un cosmético.

Preferiblemente, la invención también se refiere al o a los compuestos como se han descrito previamente como un medicamento.

- 10 En efecto, los compuestos según la invención presentan valiosas propiedades farmacológicas ya que dichos compuestos modulan, es decir, inhiben, la actividad del receptor ROR γ t.

De este modo, estas propiedades hacen que el o los compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente se pueda usar como un fármaco en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t.

- 15 Preferiblemente, el o los compuestos según la invención se usan en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t.

Más preferiblemente, el o los compuestos según la invención se usa en el tratamiento de acné, psoriasis y/o dermatitis atópica.

Según una realización, los compuestos (1) a (76) se usan en el tratamiento de acné, psoriasis y/o dermatitis atópica.

- 20 Preferiblemente, los compuestos (7), (8), (18), (26), (30), (31), (35), (37), (52), (53), (55), (61), (62), (63) y (64) se utilizan en el tratamiento de acné, psoriasis y/o dermatitis atópica.

Según otra realización, los compuestos se utilizan para el tratamiento cosmético de la piel.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, uno o varios compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

- 25 Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o varios compuestos de fórmula (Ia) y/o (Ib) tal como se han definido anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o varios compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) seleccionados entre los compuestos (1) a (143) definidos anteriormente.

- 30 Aún más preferiblemente, la composición farmacéutica comprende uno o varios compuestos de fórmula (Ia) o (Ib) seleccionados entre los compuestos (7), (8), (18), y (26), (30), (31), (35), (37), (52), (53), (55), (61), (62), (63) y (64).

La administración de la composición farmacéutica según la invención puede efectuarse por vía oral o tópica.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se envasa en una forma conveniente para una aplicación por vía tópica.

5 Por vía oral, la composición puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, jarabes, suspensiones, soluciones, polvos, gránulos, emulsiones, suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o polímeros que permitan una liberación controlada.

10 Por vía tópica, la composición farmacéutica según la invención se destina más particularmente al tratamiento de la piel y las membranas mucosas y puede presentarse en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, hisopos empapados, detergentes sintéticos, soluciones, geles, sprays, espumas, suspensiones, barras, champús o bases de lavado. También puede estar en forma de suspensiones de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas o parches poliméricos o gelificados que permiten una liberación controlada.

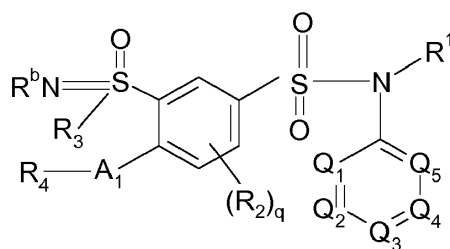
La composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t.

Más preferiblemente, la composición farmacéutica se utiliza en el tratamiento de acné, psoriasis o dermatitis atópica.

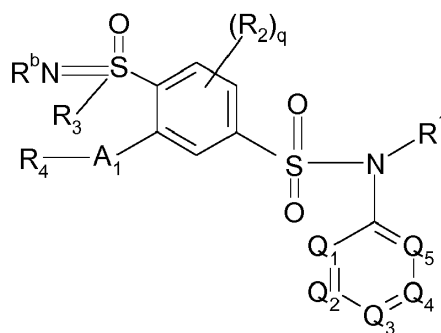
15 La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t que comprende administrar, en particular por vía tópica u oral, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente a un paciente.

Preferiblemente, la composición farmacéutica se aplica por vía tópica.

20 Preferiblemente, el compuesto o compuestos de fórmula (II) se seleccionan entre el o los compuestos de fórmula (IIa) y (IIb) siguientes:



(IIa)



(IIb)

25 Fórmulas (IIa) y (IIb) en las que $R^1, R_2, R'_2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^{7a}, R^{7b}, R_8, R_9, R_{10}, R^{11}, R^{12}, R^a, R^b, Z, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, A_1$, y los índices q, m, n, o y p tienen los mismos significados que en la fórmula (II) descrita anteriormente.

Preferiblemente, el o los compuestos de fórmula (II) se seleccionan entre el o los compuestos de fórmula (IIa).

La invención también se refiere al o a los compuestos de fórmulas (II), preferiblemente de fórmulas (IIa) y (IIb), como medicamento y cosmético.

30 Preferiblemente, la invención se refiere al o a los compuestos de fórmula (IIa) como medicamento y cosmético, concretamente como medicamento.

En particular, la invención se refiere al o a los compuestos de fórmulas (II), preferiblemente de fórmula (IIa), como medicamento en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t, preferiblemente el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o de enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t.

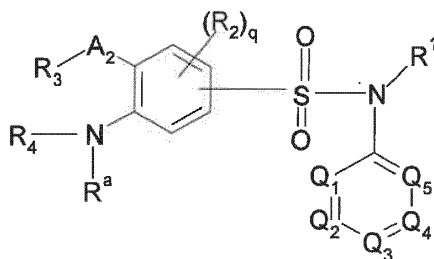
Más preferiblemente, el o los compuestos de fórmulas (II) según la invención, preferiblemente de fórmula (IIa), se utilizan en el tratamiento de acné, psoriasis y/o dermatitis atópica.

Según esta realización, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, uno o varios compuestos de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

La composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t, preferiblemente para el tratamiento de acné, psoriasis o dermatitis atópica.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t que comprende la administración, concretamente por vía tópica u oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente a un paciente, en particular por vía tópica.

Según otra realización, la presente invención también tiene por objeto uno o varios compuestos de fórmula (III) así como su o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos:



(III)

Fórmula (III) en la que:

R^a y R₄ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ que comprende opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por al menos un radical R¹⁴,

R¹⁴ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical alcoxi, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo -OH, un grupo ciano -CN, un grupo -CONR¹⁵R¹⁶, un grupo -SO₂R¹⁵, un grupo -COR¹⁵ o un grupo amino -NR¹⁵R¹⁶; representando R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃,

R¹, R₂, R₂['], R³, R^b, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, A₂ y el índice q tienen los mismos significados que en la fórmula (I) descrita anteriormente.

De este modo A₂ no representa el grupo divalente -CH(OH)- y -C(=O)O-.

A₂ representa un grupo divalente -SO(=N-R^b)-.

En particular, R^a y R₄ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ monocíclico, bicíclico o bicíclico espiro tal como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, R^a y R₄ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ monocíclico o bicíclico espiro, en particular monocíclico.

Preferiblemente, R^a y R₄ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀, estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por al menos un radical R¹⁴ tal como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres radicales R¹⁴ tal como se han definido anteriormente.

En particular, el grupo heterocicloalquilo está sustituido por un radical R¹⁴.

Preferiblemente, Q¹-Q² y Q⁴-Q⁵ corresponden a un grupo -CR² con R² designando un átomo de hidrógeno y Q³ corresponde a un grupo -CR₂' con R₂' designando un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₅, preferiblemente de C₂.

Preferiblemente, Q¹ y Q³, iguales o diferentes, corresponden a un grupo -CR₂' con R₂' designando un átomo de

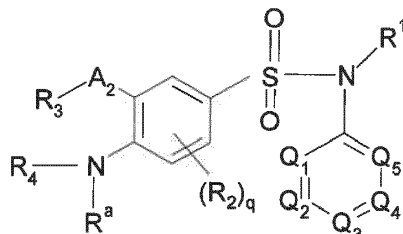
hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₅, preferiblemente de C₂.

Preferiblemente, el índice q es igual a cero.

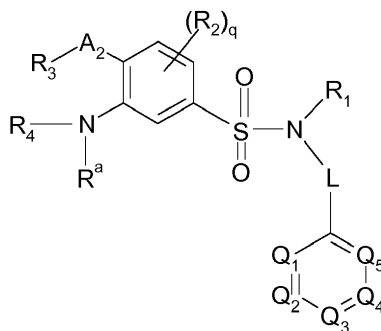
Según un caso particular, A₂ representa un grupo divalente seleccionado entre -S-, -SO-, SO₂-.

Preferiblemente, el o los compuestos de fórmula (III) se seleccionan entre el o los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) siguientes:

5



(IIIa)



(IIIb)

Fórmulas (IIIa) y (IIIb) en las que R¹, R₂, R'₂, R³, R₄, R^a, R^b, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅, A₂, y el índice q tienen los mismos significados que en la fórmula (III) descrita anteriormente.

10 Preferiblemente, el o los compuestos de fórmula (III) se seleccionan entre el o los compuestos de fórmula (IIIa).

Preferiblemente, la invención se refiere al o a los compuestos de fórmulas (III), preferiblemente de fórmulas (IIIa) y (IIIb) como medicamento y cosmético.

Preferiblemente, la invención se refiere al o a los compuestos de fórmula (IIIa) como medicamento y cosmético, concretamente como medicamento.

15 En particular, la invención se refiere al o a los compuestos de fórmulas (III), preferiblemente de fórmula (IIIa), como medicamento en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t, preferiblemente el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o de enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t.

Más preferiblemente, el o los compuestos de fórmulas (III), preferiblemente de fórmula (IIIa), según la invención se utilizan en el tratamiento de acné, psoriasis y/o dermatitis atópica.

20 Según esta realización, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, uno o varios compuestos de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos.

La composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t, preferiblemente para el tratamiento de acné, psoriasis o dermatitis atópica.

25

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor ROR γ t que comprende la administración, concretamente por vía tópica u oral, de una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente a un paciente, en particular por vía tópica.

30 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención sin presentar, no obstante, carácter limitante.

Los ejemplos que no entran en la fórmula (II) tal como se define en la reivindicación 1 no son parte de la invención.

Ejemplos:

El método estándar LCMS para el análisis de los productos es el siguiente: columna estándar BEH C₁₈ (150*2,1 mm, 1,8 μm) disolvente agua/acetonitrilo 0,1% ácido fórmico.

5 Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en columna C₁₈, con como eluyente: 85% de acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico.

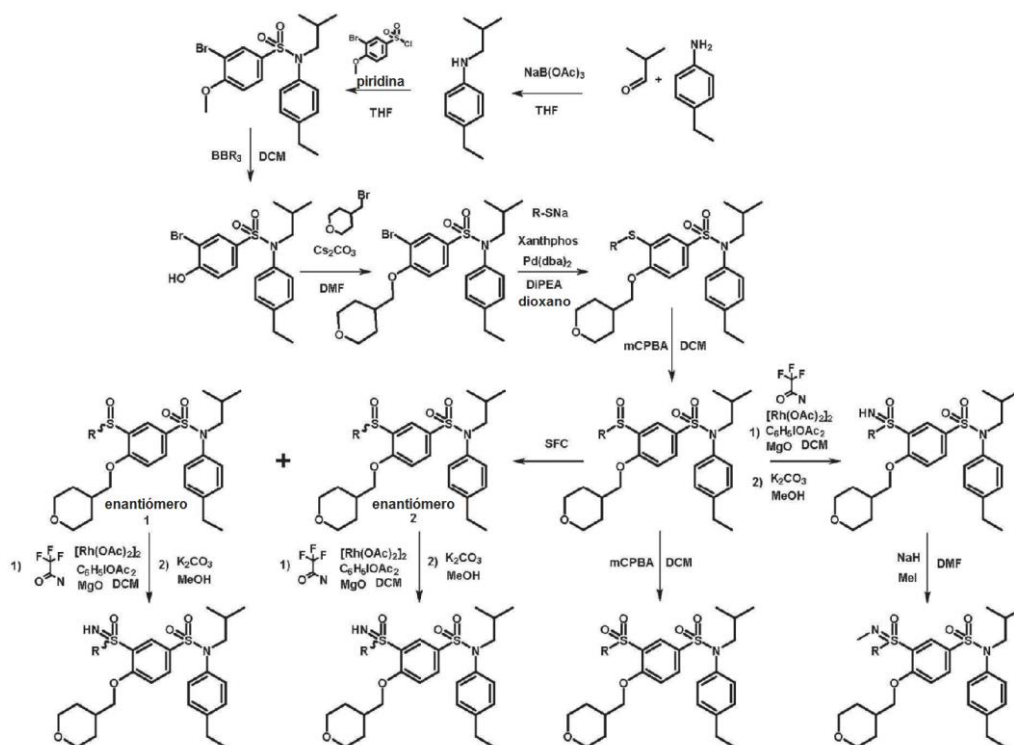
El aparato utilizado para la cromatografía es un aparato pic-solution 10-20, columna Chiraltechnologie Ic 25x5 micrómetros, (fase eluyente: CO₂ supercrítico/metanol, caudal 4ml/minuto).

10 El método estándar LCMS para el análisis de los productos es el siguiente: columna BEH C₁₈ 150*2,1mm 1,8 μm disolvente agua/acetonitrilo 0,1% ácido fórmico.

Las purificaciones por HPLC preparativa se realizaron en columna C₁₈, con como eluyente: 85% de acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico.

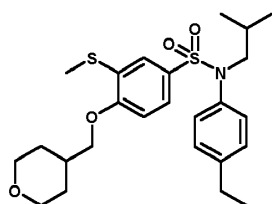
Parte I: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 1

Esquema de reacción 1:



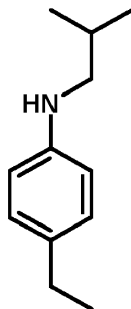
15

Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida



Compuesto 25

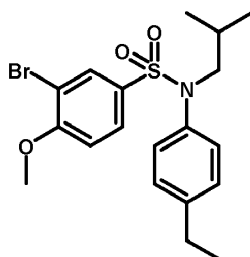
20

1. Síntesis del intermedio 1.1**(4-etil-fenil)-isobutil-amina**

5 A la 4-etilanilina (9,48 ml; 0,08 mol) se le añade isobutiraldehído (6,33 ml; 0,07 mol.) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se agita 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se añade triacetoxi-borohidruro de sodio (22,04 g; 0,10 mol). La mezcla se agita una noche a temperatura ambiente, se le añade agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml).

10 Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (100ml), se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/diclorometano del 0 al 50% de diclorometano). La (4-etil-fenil)-isobutil-amina se obtiene en forma de un aceite naranja con una RMN¹H conforme.

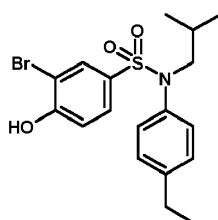
MS: [M+H] = 179

2. Síntesis del intermedio 1.2**N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida**

15 El cloruro de 3-bromo-4-metoxi-bencenosulfonilo (3,22 g; 11,28 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina (2,00 g; 11,28 mmol) y piridina (5,5 ml; 67,69 mmol) en solución en tetrahidrofurano (40 ml). El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de NH₄Cl a continuación con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 20% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida (1,63 g; 34%) se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido con una RMN¹H conforme.

20

MS: [M+H] = 426

3. Síntesis del intermedio 1.3**25 3-Bromo-N-(4-etil-fenil)-4-hidroxi-N-isobutil-bencenosulfonamida**

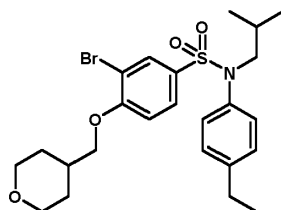
Tribromuro de boro, 1M en diclorometano (5,6 ml; 5,63 mmol) se añade lentamente a una temperatura de 0°C a 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida (1,60 g; 3,75 mmol) en solución en diclorometano (32 ml). El medio de reacción se deja volver lentamente a temperatura ambiente, se agita durante 16 horas y se hidroliza a una temperatura de 0°C y después se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con

salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 30% de acetato de etilo). La 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-4-hidroxi-N-isobutil-bencenosulfonamida (1,41 g; 91%) se obtiene en forma de un sólido beige con una RMN¹H conforme.

5 MS: [M+H] = 414

4. Síntesis del intermedio 1.4



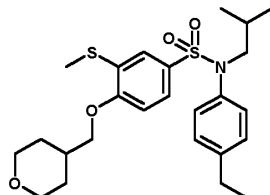
N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

10 4-(Bromometil)-tetrahidropirano (261 mg; 1,46 mmol) y carbonato de cesio (790 mg; 2,43 mmol) se añaden a 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-4-hidroxi-N-isobutil-bencenosulfonamida (500 mg; 1,21 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (10 ml). El medio de reacción se agita durante 2 horas a una temperatura de 80°C, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

15 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo del 0 al 30% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (598 mg; 97 %) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 512

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto 25 según la invención

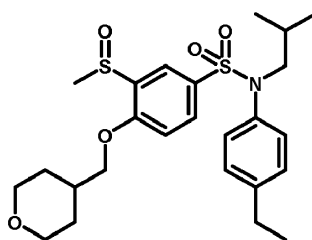


20 Bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (216 mg; 0,38 mmol) se añade a una solución desgasificada con argón durante 15 minutos de 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida (480 mg; 0,94 mmol), de N,N-diisopropiletilamina (490 µl; 2,82 mmol), de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (45 mg; 0,08 mmol) y de metantioato de sodio (264 mg; 3,76 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). El medio de reacción se agita durante 3 horas a una temperatura de 110°C, se hidroliza, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

25 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 30% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (335 mg; 71%): se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido.

30 ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,41 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,07 (dt, J = 11,5, 2,8 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 - 2,10 (m, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,59 (s, 11H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 7H).

MS: [M+H] = 478

Ejemplo 2: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

Compuesto 27

5 A una solución de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (0,40 g; 0,84 mmol) en diclorometano (8 ml) a 0°C se añade por partes de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,17 g; 0,75 mmol). El medio de reacción se agita 45 minutos, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con sosa 1 N después se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 50 al 100% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (0,24 g; 58%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J = 6,9 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,48 (m, 3H), 1,65 (tdd, J = 11,5, 4,0, 2,1 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,21 - 3,40 (m, 5H), 3,90 (ddd, J = 11,5, 4,9, 2,1 Hz, 2H), 4,00 - 4,15 (m, 2H), 6,94 - 7,02 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,33 - 7,35 (m, 1H) 7,64 - 7,73 (m, 2H)

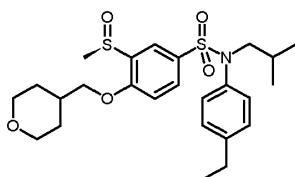
15 MS: [M+H] = 494

El compuesto 27: (550 mg; 1,11 mmol) se cromatografía con SFC quiral para separar los 2 enantiómeros (compuesto 19 y compuesto 20) a continuación:

Condiciones supercríticas 100bar, 70°C; columna CHIRALPAK IC 250x4,6mm 5μ]

20 **Ejemplo 3: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (compuesto 19) - enantiómero A del compuesto 27**

Quiral



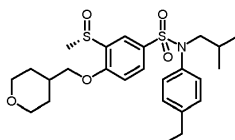
(311 mg; 56 %) en forma de un sólido blanco

25 ¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,86 - 0,96 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,40 - 1,65 (m, 7H), 1,65 - 1,87 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 2,63 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,77 (s, 2H), 3,22 - 3,34 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 11,9, 2,2 Hz, 1H), 3,89 - 4,09 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H)

Tiempo de retención (SFC quiral) de 6,0 minutos

30 **Ejemplo 4: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (compuesto 20) - enantiómero B del compuesto 27**

Quiral

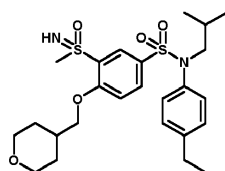


(240 mg; 44 %) en forma de un sólido blanco

^1H RMN (Cloroformo-d) δ : 0,91 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,39 - 1,64 (m, 7H), 1,66 - 1,79 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,52 (m, 3H), 3,87 - 4,10 (m, 4H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H)

5 Tiempo de retención (SFC quiral) de 9,9 minutos

Ejemplo 5: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida



Compuesto 26

10 A una solución, previamente desgasificada con argón, de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (0,23 g; 0,47 mmol) en diclorometano (8ml) se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (0,13 g; 1,16 mmol), óxido de magnesio (0,09 g; 2,33 mmol), acetato de rodio (II) dímero (31mg; 0,07 mmol) y diacetato de yodobenceno (0,29 g; 0,89 mmol). El medio de reacción se agita durante 4h30, se filtra sobre celite y se concentra.

15 El residuo se diluye en metanol (8 ml) y carbonato de potasio (0,32 g; 2,33 mmol). El medio de reacción se agita durante 30 minutos, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa. La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (0,08 g; 34 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

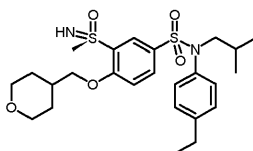
20 ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 0,84 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,27 - 1,58 (m, 3H), 1,66 - 1,83 (m, 2H), 2,02 - 2,21 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,24-3,39 (m, 4H), 3,83 - 3,96 (m, 2H), 4,11 (dd, J = 6,2, 2,5 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 509$

25 Un modo operativo análogo al aplicado al compuesto 26 para obtener los compuestos 19 y 20 se emplea con el fin de obtener los compuestos 7 y 8 (enantiómeros del compuesto 26).

Ejemplo 6: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-(metanosulfinil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfoximina (compuesto 7) - enantiómero A del compuesto 26

Quiral



30

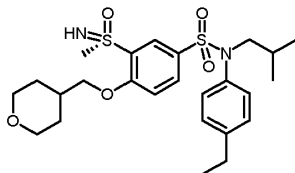
Compuesto 7

Mismo modo operativo que para el ejemplo 3, en el ejemplo 4 (213 mg; 0,43 mmol.). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-((S)-metanosulfinil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfoximina (20 mg; 9%) se obtiene en forma de un sólido beige con una RMN ^1H conforme.

35 MS: $[\text{M}+\text{H}] = 509$

Ejemplo 7: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-(metanosulfinil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfoximina (compuesto 8) - enantiómero B del compuesto 26

Quiral

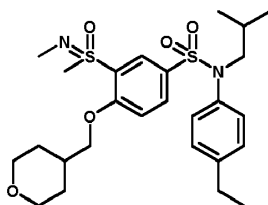


5

Compuesto 8

Mismo modo operatorio que para el ejemplo 3, en el ejemplo 5 (132 mg; 0,27 mmol). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-((R)-metanosulfinil)-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfoximina (11 mg; 9 %) se obtiene en forma de un sólido blanco roto con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 509

10 Ejemplo 8: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno-N-metil-sulfoximina

Compuesto 2

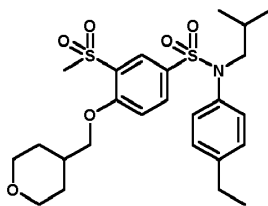
15 Hidruro de sodio 60% (9,2 mg; 0,23 mmol) se añade por partes pequeñas a una solución a 0°C de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfoximina (90 mg; 0,18 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml). El medio de reacción se agita durante 20 minutos a una temperatura de 0°C y después yodometano (22 µl; 0,35 mmol) se añade gota a gota. El medio de reacción se agita durante 20 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo.

20 Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄) y se concentran y el producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol del 0 al 5% de metanol).

La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno-N-metil-sulfoximina (59,3 mg; 64%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,30 - 1,51 (m, 3H), 1,62 - 1,71 (m, 1H), 1,80 (ddd, J = 13,0, 4,1, 2,0 Hz, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,22 - 3,41 (m, 8H), 3,90 (ddd, J = 11,5, 4,6, 1,9 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 9,5, 6,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 523

Ejemplo 9: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfonyl-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

30

Compuesto 24

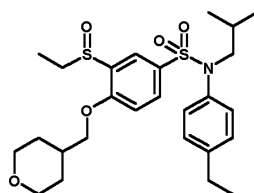
Ácido 3-cloroperbenzoico (188 mg; 0,84 mmol) se añade por partes a 0°C a N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfinil-

4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (200 mg; 0,42 mmol) en solución de diclorometano (2 ml). El medio de reacción se agita 72h, se hidroliza, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metanosulfonil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida 150 mg; 71%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 4,16 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 6H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

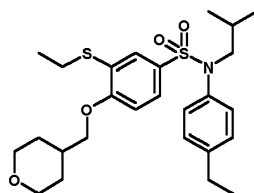
MS: [M+H] = 510

10 **Ejemplo 10: Síntesis de etanosulfonil-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida**



Compuesto 22

1. Síntesis del intermedio 10.1



15

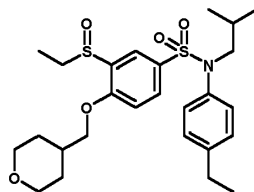
N-(4-etil-fenil)-3-etilsulfanil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida

Bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (225 mg; 0,39 mmol) se añade a una mezcla, desgasificada 15mn con argón, de 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (500 mg; 0,98 mmol), de N,N-diisopropiletilamina (510 μl ; 2,94 mmol), de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (45 mg; 0,08 mmol) de etanotiolato de sodio (91 mg; 1,08 mmol) en solución en 1,4-dioxano (5 ml). El medio de reacción se agita 1 hora a 110°C, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: del 56% al 62% de acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etil-fenil)-3-etilsulfanil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (271 mg; 42%) se obtiene en forma de un sólido blanco después de trituración en heptano con una RMN ^1H conforme.

25

MS: [M+H] = 492

2. Síntesis del compuesto 22 según la invención



Ácido 3-cloroperbenzoico (59 mg; 0,26 mmol) se añade por partes a una temperatura de 0°C a N-(4-etil-fenil)-3-etilsulfanil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (260 mg; 0,53 mmol) en solución en diclorometano (5 ml). El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y después se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de sosa 0,1 N, con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

30

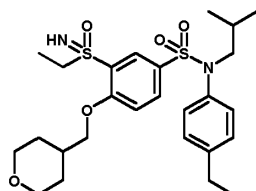
El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 100% de acetato de etilo). La 3-etanosulfonil-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (125 mg; 47%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

35

^1H RMN (Cloroformo-d) δ : 0,84 (dd, $J = 13,3, 6,7$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,33 - 1,55 (m, 2H), 1,58 - 1,72 (m, 2H), 1,94 - 2,12 (m, 1H), 2,56 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,73 (dc, $J = 13,4, 7,4$ Hz, 1H), 2,99 (dc, $J = 13,5, 7,4$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 1H), 3,28 - 3,45 (m, 3H), 3,84 (dd, $J = 9,0, 6,3$ Hz, 1H), 3,91 (dd, $J = 9,0, 6,4$ Hz, 1H), 3,98 (ddd, $J = 11,6, 4,6, 1,8$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,86 - 6,93 (m, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H)

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 508$

Ejemplo 11: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etanosulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida



Compuesto 18

A una solución, previamente desgasificada con argón, de 3-etanosulfinil-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (110 mg; 0,22 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (61 mg; 0,54 mmol), óxido de magnesio (44 mg; 1,08 mmol), acetato de rodio(II) (14 mg; 0,03 mmol) y diacetato de yodobenceno (133 mg; 0,41 mmol). El medio de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra. El residuo obtenido se diluye en metanol (8 ml) y carbonato de potasio (150 mg; 1,08 mmol). El medio de reacción se agita durante 30 minutos, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

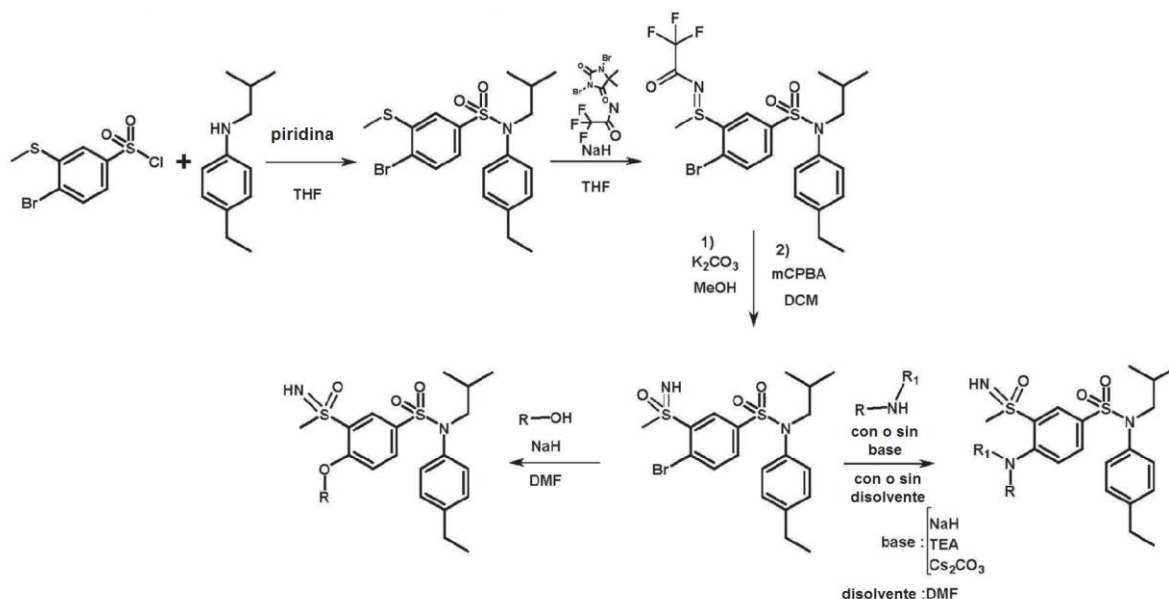
El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: del 56% al 62% de acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etanosulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida (23 mg; 20%) se obtiene en forma de un sólido blanco roto.

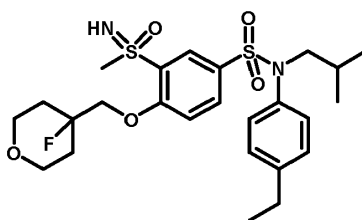
^1H RMN (Cloroformo-d) δ : 0,93 (dd, $J = 8,4, 6,6$ Hz, 6H), 1,25 (c, $J = 7,4$ Hz, 7H), 1,46 - 1,69 (m, 6H), 1,86 (ddc, $J = 11,1, 4,5, 2,2$ Hz, 2H), 2,14 - 2,30 (m, 1H), 2,67 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,75 (s, 1H), 3,28 (dd, $J = 12,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,31 - 3,45 (m, 3H), 3,49 (td, $J = 11,9, 2,2$ Hz, 2H), 4,00 - 4,12 (m, 4H), 6,96 - 7,01 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H)

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 523$

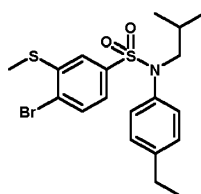
Parte II: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 2

Esquema de reacción 2:



Ejemplo 12: Síntesis de N-(4-etilfenil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida

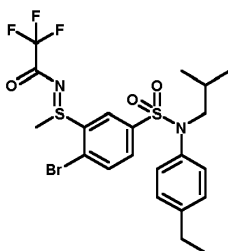
Compuesto 30

5 1. Síntesis del intermedio 12.1**4-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida**

Cloruro de 4-bromo-3-(metiltio)-benceno-1-sulfonilo (19,63 g; 61,83 mmol) en solución en tetrahidrofurano (95ml) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina (10,96 g; 61,83 mmol.) y piridina (30 ml; 371 mmol) en solución en tetrahidrofurano (370 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de amonio a continuación con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El producto en bruto se recoge en heptano y se escurre.

La 4-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (21,31 g; 78%) se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido con una RMN^1H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 444$

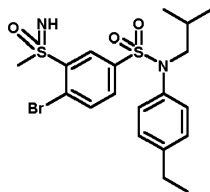
2. Síntesis del intermedio 12.2**(E)-N-((2-bromo-5-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-fenil)(metil)- λ^4 -sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida**

4-Bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (5,00 g; 11,30 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (1,92 g; 16,95 mmol) en solución en tetrahidrofurano (10 ml) se añaden lentamente a hidruro de sodio 60% (0,41 g; 10,17 mmol) en suspensión en tetrahidrofurano (10 ml) a 0-5°C y después se añade 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4,85 g; 16,95 mmol) en solución en tetrahidrofurano (25 ml) a una temperatura de 0-5°C. El medio se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con una solución al 10% de ácido cítrico y después se extrae con acetato de etilo.

Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución al 25% de sulfito de sodio a continuación con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El residuo se recoge en éter y se escurre. La (E)-N-((2-bromo-5-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-fenil)(metil)- λ^4 -sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (4,76 g; 76%) se obtiene en forma de un polvo blanco con una RMN^1H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 554$

3. Síntesis del intermedio 12.3



2-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-etilsulfonimidoil)-benceno-sulfonamida

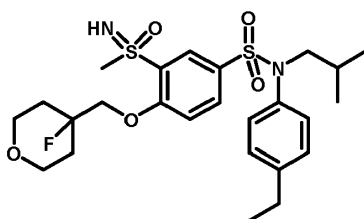
5 Carbonato de potasio (2,79 g; 20,16 mmol) se añade a (E)-N-((2-bromo-5-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-fenil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (3,72 g; 6,72 mmol) en solución en metanol (35 ml) y después se añadió lentamente ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,26 g; 10,08 mmol) a una temperatura de 0°C. El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente.

El medio de reacción se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 80% de acetato de etilo). La 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida (1,51 g, 47%) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 474

4. Síntesis del compuesto 30 según la invención



15 Hidruro de sodio 60% (9 mg; 0,22 mmol) se añade lentamente a (4-fluoro-tetrahidro-piran-4-il)-metanol (28,33 mg; 0,21 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y después 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50 mg; 0,11 mmol).

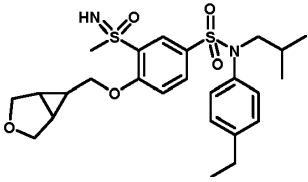
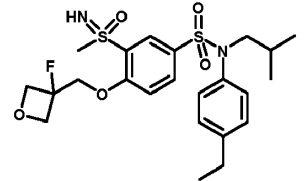
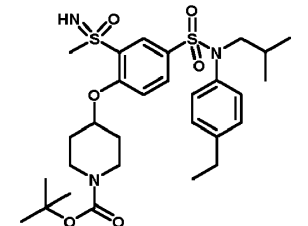
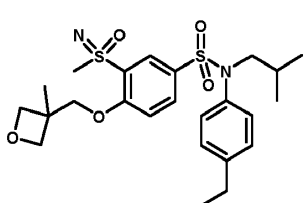
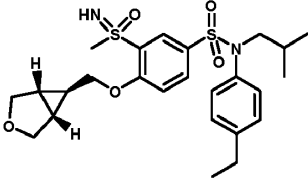
20 El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza en frío y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

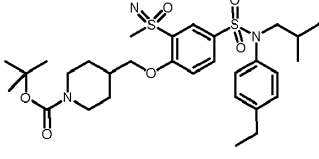
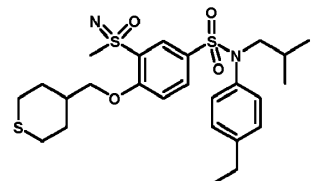
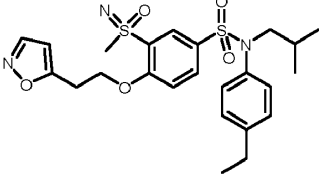
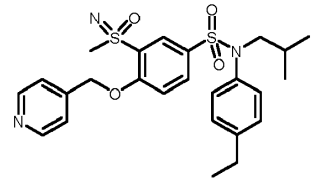
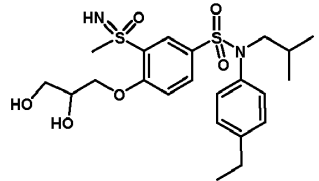
El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (46 mg; 82%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

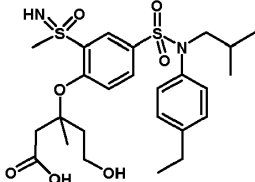
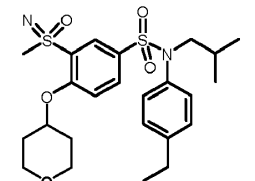
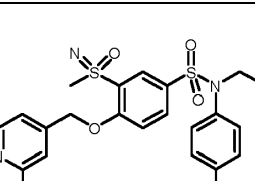
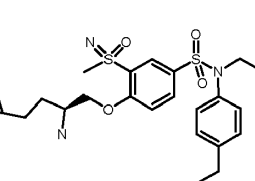
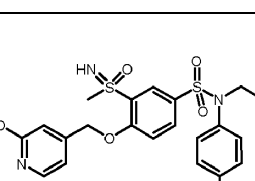
25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,76 - 2,05 (m, 4H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,63 (td, J = 11,2, 3,0 Hz, 2H), 3,80 (dt, J = 11,2, 2,8 Hz, 2H), 4,34 - 4,48 (m, 3H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

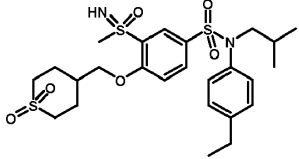
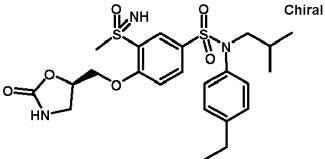
MS: [M+H] = 527

30 Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 12, se obtienen:

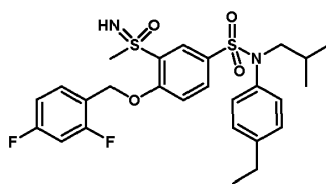
<p>Ejemplo 13</p>	 <p>Compuesto 31</p>	<p>4-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 6H), 1,12 - 1,23 (m, 4H), 1,43 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,79 - 1,86 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,25 - 3,36 (m, 2H), 3,61 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 507</p>
<p>Ejemplo 14</p>	 <p>Compuesto 32</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-((3-fluorooxetan-3-yl)-metoxi)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,6, 4,3 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,38 - 1,50 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,22 - 3,41 (m, 2H), 4,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,86 (m, 6H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 499</p>
<p>Ejemplo 15</p>	 <p>Compuesto 33</p>	<p>4-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)-fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 11H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,90 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,61 (m, 2H), 4,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,97 - 5,05 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 594</p>
<p>Ejemplo 16</p>	 <p>Compuesto 34</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((3-metiloxetan-3-yl)metoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,6, 4,1 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 4H), 1,70 - 2,67 (m, 2H), 1,90 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,61 (m, 2H), 4,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,62 - 5,05 (m, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 495</p>
<p>Ejemplo 17</p>	 <p>Compuesto 35</p>	<p>4-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-yl)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,35 - 1,51 (m, 1H), 1,79 - 1,86 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,61 (dt, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,21 (dd, J = 7,0, 1,9 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H). MS: [M+H] = 507</p>

<p>Ejemplo 18</p>	 <p>Compuesto 36</p>	<p>4-((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metil-sulfonimidoil)-fenoxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 6H), 1,14 - 1,31 (m, 5H), 1,41 (s, 10H), 1,82 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 2,53 - 2,66 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 3,17 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,99 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,08 - 4,15 (m, 2H), 4,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 608</p>
<p>Ejemplo 19</p>	 <p>Compuesto 37</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfon-imidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 4,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 - 1,57 (m, 3H), 1,82 - 2,01 (m, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 2H), 2,52 - 2,76 (m, 7H), 3,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,32 (s, 8H), 4,05 - 4,12 (m, 2H), 4,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 525</p>
<p>Ejemplo 20</p>	 <p>Compuesto 38</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(2-(isoxazol-5-il)etoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)benceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,29 - 2,38 (m, 2H), 2,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,39 (m, 4H), 3,54 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 4,64 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H)</p> <p>MS: [M+H] = 506</p>
<p>Ejemplo 21</p>	 <p>Compuesto 39</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfon-imidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 7H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,24 - 3,32 (m, 2H), 4,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,44 - 7,54 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 502</p>
<p>Ejemplo 22</p>	 <p>Compuesto 40</p>	<p>4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,37 - 1,49 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 1,4 Hz, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 3,53 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 4,74 (dt, J = 7,7, 5,7 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 7,95 - 8,00 (m, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 485</p>

<p>Ejemplo 23</p>	 <p>Compuesto 41</p>	<p>Ácido 3-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoyl)-fenoxy)-5-hidroxi-3-metilpentanoico</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,85 (t, J = 5,4 Hz, 7H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 5H), 1,36 - 1,48 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 4,39 - 4,71 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 14,4, 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 541</p>
<p>Ejemplo 24</p>	 <p>Compuesto 42</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfon-imidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,8 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,68 - 1,81 (m, 2H), 1,97 - 2,07 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,87 - 3,92 (m, 2H), 4,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H)</p> <p>MS: [M+H] = 495</p>
<p>Ejemplo 25</p>	 <p>Compuesto 43</p>	<p>4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoyl)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 4,0 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,49 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,50 - 2,66 (m, 3H), 3,21 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 3,32 (m, 2H), 4,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 4H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H)</p> <p>MS: [M+H] = 530</p>
<p>Ejemplo 26</p>	 <p>- Compuesto 44</p>	<p>Ácido ((4S)-4-amino-5-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoyl)-fenoxy)pentanoico</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 7H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 14,3, 7,3 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 14,3, 6,9 Hz, 1H), 2,30 - 2,41 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 3,25 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 4,67 (d, J = 23,1 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,81 (m, 2H), 12,12 (s, 1H)</p> <p>MS: [M+H] = 526</p>
<p>Ejemplo 27</p>	 <p>Compuesto 77</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((2-metoxi-piridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoyl)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,89 (ddd, J = 10,8, 6,5, 3,9 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 - 1,54 (m, 1H), 2,66 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,28 - 3,35 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,61 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 - 7,73 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 532</p>

<p>Ejemplo 28</p>	 <p>Compuesto 78</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((2-metoxi- piridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 4,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,50 (m, 1H), 1,88 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,15 - 2,30 (m, 3H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,07 - 3,18 (m, 2H), 3,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,20 - 3,32 (m, 4H), 4,18 (dt, J = 6,0, 3,6 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 557</p>
<p>Ejemplo 29 CD13325</p>	 <p>Compuesto 79</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)-metoxi)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81 - 0,89 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 4,2, 1,2 Hz, 3H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,59 (dt, J = 32,3, 8,2 Hz, 2H), 4,30 - 4,45 (m, 2H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 5,01 (dt, J = 4,8, 2,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 510</p>

Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 4-((2,4-difluorobencil)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-benceno-sulfonamida



5

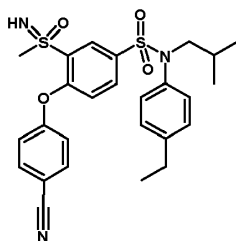
Compuesto 45

4-Bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol) se añade a una mezcla que comprende alcohol 2,4-difluorobencílico (30,5 mg; 0,21 mmol) y carbonato de cesio (103,2 mg; 0,32 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (0,50 ml) después de 20 minutos de agitación. El medio de reacción se agita durante 20 horas a una temperatura de 80°C, se hidroliza en frío y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan (sulfato de sodio) y se concentran a sequedad.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La 4-((2,4-difluoro-bencil)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (9,4 mg; 16%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,33 - 1,53 (m, 1H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,38 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,80 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 537

Ejemplo 31: Síntesis del compuesto 4-(4-cianofenoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida

Compuesto 80

5 Hidruro de sodio 60% (6,3 mg; 0,16 mmol) se añade a (1,1-dioxo-hexahidro-1 λ ⁶-tiopiran-4-il)-metanol 4-cianofenol (13,8 mg; 0,12 mmol) que se encuentra en solución en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). El medio de reacción se agita durante 20 minutos antes de añadir 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol).

10 El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente durante y después durante 16 horas a una temperatura de 80°C. El medio de reacción se hidroliza por adición de agua en frío y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

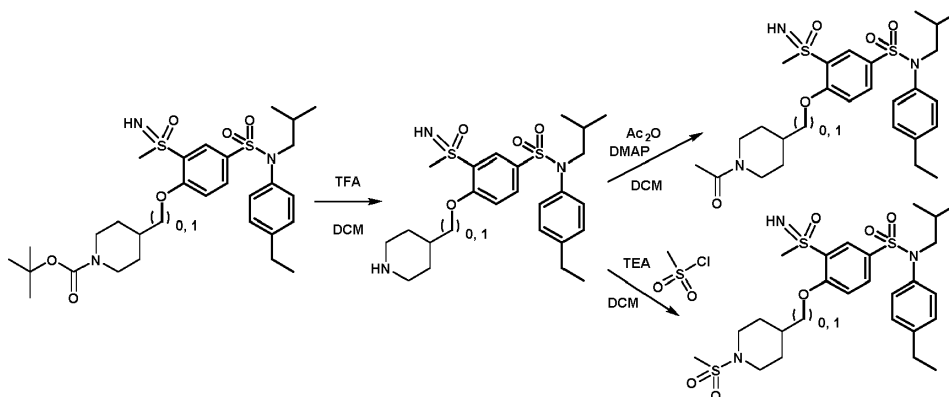
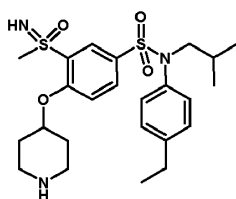
El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 100% de acetato de etilo. La 4-(4-cianofenoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (14,5 mg; 24%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

15 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 0,87 (dd, J = 6,6, 3,9 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,21 -1,31 (m, 2H), 1,39 -1,51 (m, 1H), 2,57 - 2,66 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,33 - 3,39 (m, 2H), 4,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 3H), 7,30 -7,38 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 512

Parte III: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 3

20 **Esquema de reacción 3:**

**Ejemplo 32: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida**

Compuesto 46

25 Ácido trifluoroacético (0,2 ml; 2,61 mmol) se añade a 4-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoyl)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40,0 mg; 0,07 mmol) en solución en diclorometano

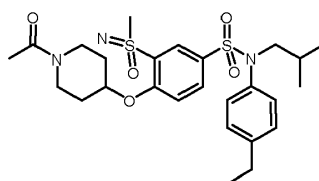
(1,6 ml). El medio de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentra, se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na_2SO_4). Los disolventes se evaporan.

5 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida (32,1 mg; 97 %) se obtiene en forma de un polvo blanco.

10 Mezcla de confórmers: ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,86 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,46 - 1,61 (m, 1H), 1,77 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,15 (m, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 2,77 - 2,96 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,28 - 3,38 (m, 2H), 3,98 - 4,21 (m, 1H), 4,75 - 5,03 (m, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 494

Ejemplo 33: Síntesis de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida



15 **Compuesto 47**

A una solución de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida (65,0 mg; 0,13 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriado a una temperatura de -10°C se le añaden 4-dimetilaminopiridina (1,6 mg; 0,01 mmol) y anhídrido acético (11,2 μl ; 0,12 mmol).

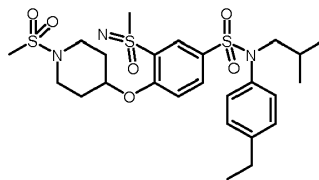
20 El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza mediante adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan (Na_2SO_4) y se concentran a sequedad.

25 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La 4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (34,8 mg; 49%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,86 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 6H), 1,19 (t, 3H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,89 - 2,07 (m, 5H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,20 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,23 - 3,31 (m, 5H), 4,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,47 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

30 MS: [M+H] = 536

Ejemplo 34: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)oxi)bencenosulfonamida



Compuesto 48

35 A una solución de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida (65,0 mg; 0,13 mmol) en diclorometano (1,3ml) se le añaden trietilamina (18,3 μl ; 0,13 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (10,2 μl ; 0,13 mmol).

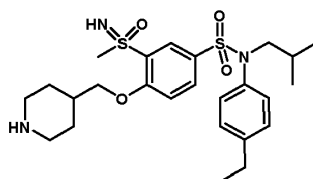
40 El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se hidroliza mediante adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a sequedad.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)oxi)bencenosulfonamida (24,8 mg; 32%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,86 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,53 - 3,74 (m, 3H), 4,42 (dd, J = 3,3, 1,5 Hz, 1H), 5,02 - 5,09 (m, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H)).

MS: [M+H] = 572

10 **Ejemplo 35: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida**



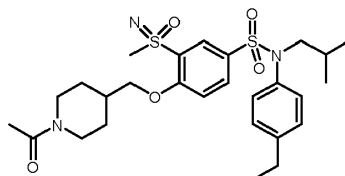
Compuesto 49

Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 31, la N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida (68,2 mg; 100 %) se obtiene en forma de un polvo blanco.

15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,77 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 6H), 1,11 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 - 1,24 (m, 2H), 1,24 - 1,43 (m, 1H), 1,70 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,82 - 1,89 (m, 1H), 2,45 - 2,51 (m, 2H), 2,51 - 2,58 (m, 2H), 2,93 (dt, J = 12,1, 3,3 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,18 (dd, J = 13,0, 7,1 Hz, 3H), 3,99 (dd, J = 6,3, 2,3 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 508

20 **Ejemplo 36: Síntesis de 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida**



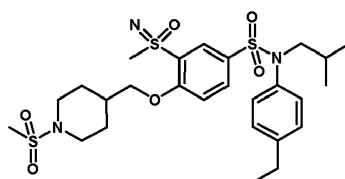
Compuesto 50

25 Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 32, la 4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (6,5 mg; 10 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

30 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,85 (dd, J = 6,7, 4,2 Hz, 6H), 1,08 - 1,23 (m, 5H), 1,22 - 1,35 (m, 2H), 1,43 (dt, J = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 26,7 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,09 - 2,14 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,22 - 3,30 (m, 2H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 4,4 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 550

Ejemplo 37: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida



Compuesto 51

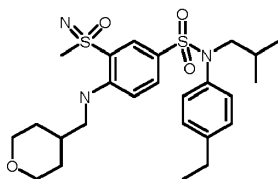
35

Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 33, la N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida (17,2 mg; 25 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 3H), 1,89 - 2,04 (m, 3H), 2,61 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,72 - 2,83 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,09 - 4,20 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 586

Ejemplo 38: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida



Compuesto 52

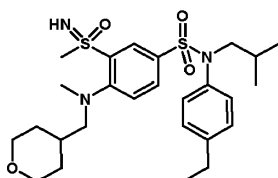
Una mezcla de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (15,0 mg; 0,03 mmol) y de 4-aminometiltetrahidropirano (7,5 µl; 0,06 mmol) se agita durante una noche a temperatura ambiente.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida (9,0 mg; 56%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN(DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 0,84 (dd, J=6,7, 2,6 Hz, 6H), 1,18 (t, J=7,7 Hz, 3H), 1,28 (dd, J=14,5, 10,3 Hz, 2H), 1,37 - 1,46 (m,1H), 1,66 (d, J=13,3 Hz, 2H), 1,87 (s, 1H), 2,61 (c, J=7,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,17 (c, J=6,8, 6,4 Hz, 2H), 3,24 (dd, J=7,4, 3,3 Hz, 2H), 3,89 (dd, J=11,6, 4,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 6,95 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,84 (t, J=5,5 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 508

Ejemplo 39: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida



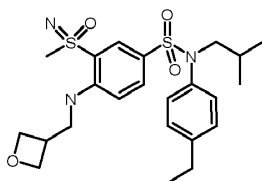
Compuesto 53

Una solución de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (15,0 mg; 0,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,20 ml) se agita durante una noche a una temperatura de 50°C.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (9,0 mg; 49%) se obtiene en forma de una película seca incolora.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,93 (s, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,93 - 3,10 (m, 2H), 3,26 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,28 - 3,30 (m, 2H), 3,80 - 3,87 (m, 2H), 4,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 522

Ejemplo 40: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)benzenosulfonamida

Compuesto 54

- 5 A 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida (50,00 mg; 0,11 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (250 μ l) se le añaden clorhidrato de 3-aminometiloxetano (33 mg; 0,26 mmol) y trietilamina (51 μ l; 0,37 mmol). El medio de reacción se agita una noche a 50°C.

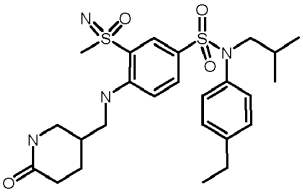
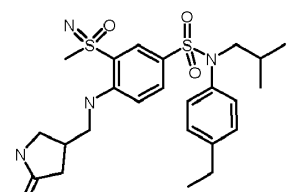
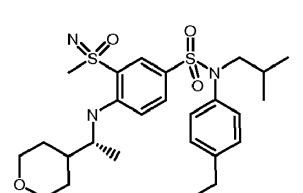
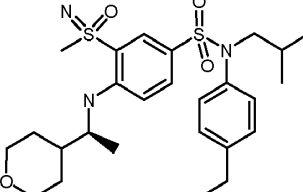
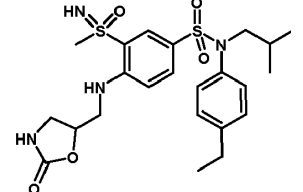
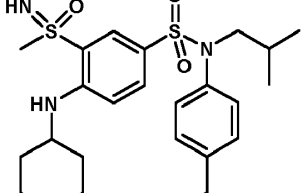
El producto en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)benzenosulfonamida (14,0 mg; 26 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

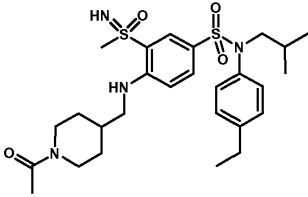
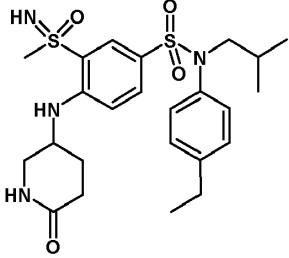
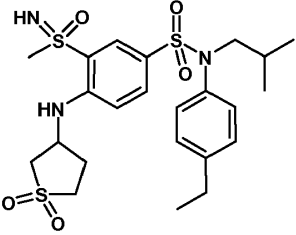
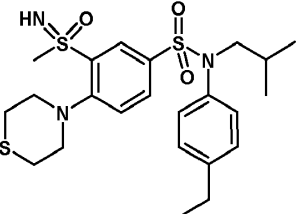
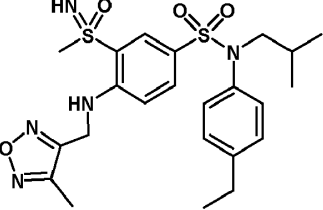
^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,84 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,25 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 (dt, J = 14,5, 7,1 Hz, 2H), 4,35 (td, J = 6,0, 2,8 Hz, 2H), 4,70 (td, J = 6,4, 3,3 Hz, 3H), 6,99 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

- 15 MS: [M+H] = 480

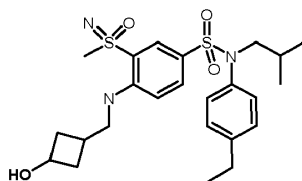
Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 40, se obtienen:

<p>Ejemplo 41</p>	<p>Compuesto 55</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 3,3 Hz, 6H), 1,09 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,31 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,47 (m, 1H), 1,54 (ddt, J = 14,2, 9,8, 5,0 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,07 - 3,21 (m, 2H), 3,24 (p, J = 5,6 Hz, 2H), 3,51 - 3,60 (m, 2H), 3,68 (dt, J = 11,8, 4,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H). MS: [M+H] = 522</p>
<p>Ejemplo 42</p>	<p>Compuesto 56</p>	<p>4-(((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-metil)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,38 - 1,50 (m, 1H), 1,89 (d, J = 22,1 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,25 (dd, J = 7,5, 3,9 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H). MS: [M+H] = 542</p>
<p>Ejemplo 43</p>	<p>Compuesto 57</p>	<p>4-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,71 (c, J = 12,2 Hz, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10 (dd, J = 28,9, 13,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 4H), 4,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H). MS: [M+H] = 556</p>

Ejemplo 44	 <p>Compuesto 58</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((6-oxopiperidin-3-il)-metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,90 - 2,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,23 - 3,29 (m, 3H), 4,75 (s, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 2,3, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H). MS: [M+H] = 521</p>
Ejemplo 45	 <p>Compuesto 59</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((5-oxopirrolidin-3-il)-metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 16,6, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,44 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H). MS: [M+H] = 507</p>
Ejemplo 46	 <p>Compuesto 60</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 6H), 1,10 - 1,23 (m, 6H), 1,26 - 1,40 (m, 1H), 1,42 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,62 - 1,79 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (dd, J = 4,0, 1,0 Hz, 3H), 3,19 - 3,30 (m, 4H), 3,56 - 3,69 (m, 1H), 3,84 - 3,95 (m, 2H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 1H). MS: [M+H] = 522</p>
Ejemplo 47	 <p>Compuesto 81</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 6H), 1,10 - 1,23 (m, 6H), 1,24 - 1,48 (m, 2H), 1,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,62 - 1,77 (m, 3H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (dd, J = 4,0, 1,0 Hz, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,60 (d, J = 20,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,97 (m, 2H), 4,75 - 4,82 (m, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 7,80-7,88 (m, 1H). MS: [M+H] = 522</p>
Ejemplo 48	 <p>Compuesto 82</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81 - 0,87 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 1,1 Hz, 3H), 3,22-3,28 (m, 3H), 3,60 (ddt, J = 11,1, 6,9, 3,9 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,73 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 1H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 3,4, 2,3 Hz, 1H), 7,86-8,01 (m, 1H). MS: [M+H] = 509</p>
Ejemplo 49	 <p>Compuesto 83</p>	<p>4-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,90 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 6H), 1,25 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 2,31 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 2,58 - 2,66 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,07 - 3,23 (m, 4H), 3,24 - 3,37 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS: [M+H] = 542</p>

Ejemplo 50	 <p>Compuesto 84</p>	<p>4-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,92 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 6H), 1,22 - 1,28 (m, 4H), 1,59 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,90 (dddd, J = 26,2, 18,2, 8,2, 4,9 Hz, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,65 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,09 - 3,17 (m, 4H), 3,24 (dd, J = 12,8, 6,9 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 12,7, 7,7 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 4,66 - 4,76 (m, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65 (c, J = 4,4, 3,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS: [M+H] = 549</p>
Ejemplo 51	 <p>Compuesto 85</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((6-oxopiperidin-3-il)-amino) bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,90 (dd, J = 9,2,6,6 Hz, 6H), 1,19 - 1,27 (m, 5H), 1,58 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,29 (ddd, J = 39,3, 12,4, 6,9 Hz, 3H), 3,67 (s, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,8 Hz, 1H). MS: [M+H] = 507</p>
Ejemplo 52	 <p>Compuesto 86</p>	<p>4-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (ddd, J = 6,6, 2,3, 1,0 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 3,65 (ddd, J = 20,2, 13,3, 7,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,56 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H). MS: [M+H] = 528</p>
Ejemplo 53	 <p>Compuesto 87</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-tiomorfolinobenceno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (ddd, J = 6,6, 2,3, 1,0 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,04 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,07 - 3,21 (m, 1H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 3,65 (ddd, J = 20,2, 13,3, 7,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,56 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54 (dt, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H). MS: [M+H] = 528</p>
Ejemplo 54	 <p>Compuesto 88</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,13 - 1,23 (m, 3H), 1,43 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,80 (dt, J = 6,8, 3,6 Hz, 4H), 3,25 (c, J = 5,9, 5,3 Hz, 4H), 3,31 (s, 3H), 4,53 - 4,57 (m, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H). MS: [M+H] = 496</p>

Ejemplo 55: Síntesis de N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida



Compuesto 61

- 5 A 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,00 mg; 0,11 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (150 μ l se le añaden clorhidrato de 3-aminometil-ciclobutanol (36,33 mg; 0,26 mmol) y carbonato de cesio (120,43 mg; 0,37 mmol).

El medio de reacción se agita durante un fin de semana a una temperatura de 50°C.

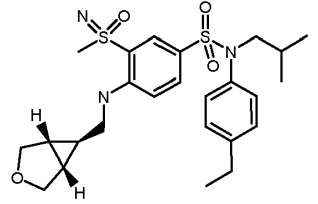
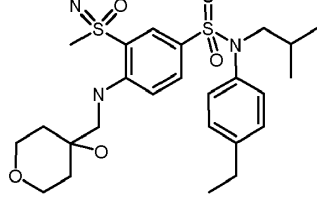
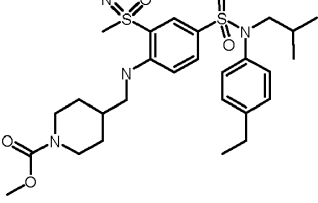
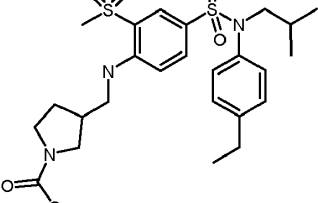
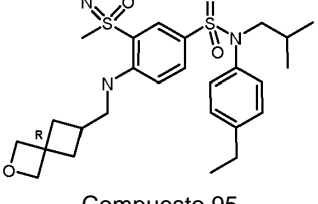
- 10 El producto en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (20,0 mg; 38%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

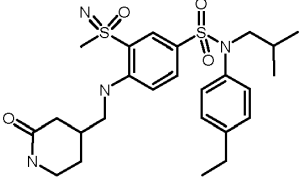
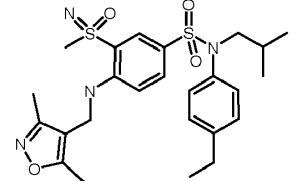
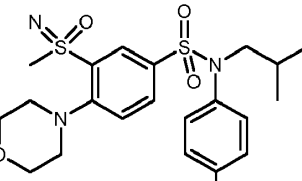
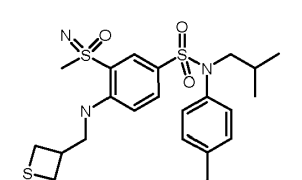
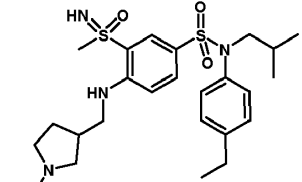
- 15 ^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 0,84 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,56 (c, J = 8,7 Hz, 1H), 1,94 - 2,07 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,24 (dd, J = 7,3, 3,5 Hz, 2H), 3,98 (dt, J = 14,2, 7,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,50 (dt, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

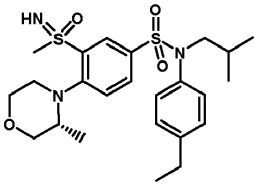
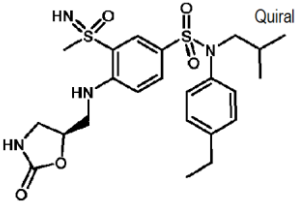
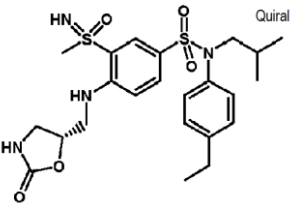
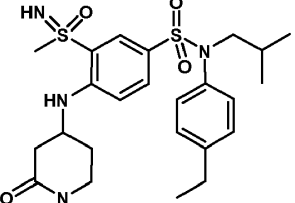
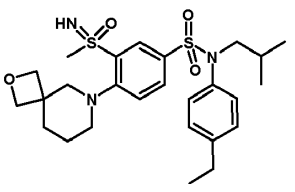
MS: [M+H] = 494

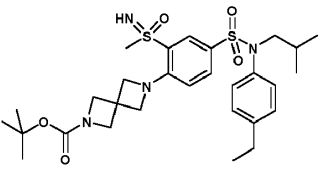
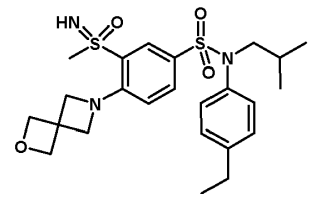
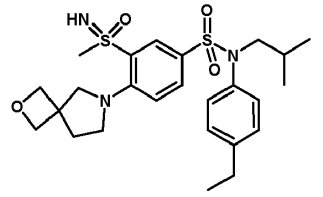
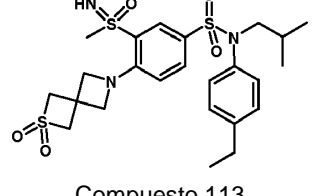
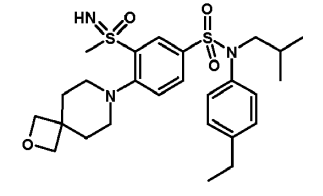
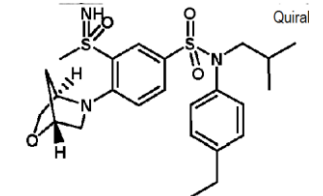
Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 55, se obtienen:

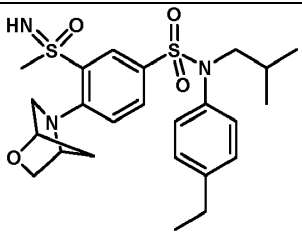
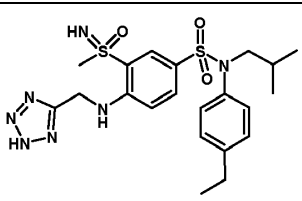
<p>Ejemplo 56</p>	<p>Compuesto 62</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,81 (tc, J = 19,3, 9,1 Hz, 4H), 2,09 (s, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,25 (dd, J = 7,3, 3,1 Hz, 2H), 3,51 - 3,63 (m, 4H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 4,76 - 4,83 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H)</p> <p>MS: [M+H] = 526</p>
<p>Ejemplo 57</p>	<p>Compuesto 89</p>	<p>3-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)-fenil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de metilo</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 6H), 1,11 - 1,23 (m, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,25 (ddd, J = 17,8, 9,7, 4,2 Hz, 4H), 3,51 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,67 (dt, J = 12,1, 6,8 Hz, 2H), 4,00 (p, J = 8,0 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 3H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,5 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 537</p>
<p>Ejemplo 58</p>	<p>Compuesto 90</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metil-piridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>^1H RMN (DMSO-d_6) δ: 0,83 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,59 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,24 (dd, J = 7,4, 2,7 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 - 7,00 (m, 2H), 7,13 - 7,23 (m, 4H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 515</p>

<p>Ejemplo 59</p>	 <p>Compuesto 91</p>	<p>4-(((1R,5S,6S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,1 Hz, 6H), 1,00 (dt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,69 (hept, J = 3,5 Hz, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 3,02 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,25 (dd, J = 7,4, 2,5 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 5,1 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 506</p>
<p>Ejemplo 60</p>	 <p>Compuesto 92</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 1,62 (dt, J = 15,5, 8,6 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,59 - 3,70 (m, 2H), 4,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 6,93 - 7,03 (m, 3H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 5,1 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 524</p>
<p>Ejemplo 61</p>	 <p>Compuesto 93</p>	<p>4-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de metilo</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dc, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 13,3 Hz, 4H), 1,76 - 1,88 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,13 - 3,20 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 7,2, 3,3 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,93 - 4,10 (m, 4H), 4,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 5,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 565</p>
<p>Ejemplo 62</p>	 <p>Compuesto 94</p>	<p>3-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,76 (m, 1H), 1,93 - 2,08 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,07 (td, J = 8,5, 7,9, 3,9 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 7,3, 3,2 Hz, 4H), 3,43 (td, J = 9,6, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 10,2, 7,3, 2,3 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 2,3, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 551</p>
<p>Ejemplo 63</p>	 <p>Compuesto 95</p>	<p>4-(((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,40 (dc, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 1,96 (ddd, J = 10,0, 5,7, 2,0 Hz, 2H), 2,28 - 2,46 (m, 3H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,22 (dtd, J = 14,0, 7,6, 7,0, 5,1 Hz, 4H), 4,49 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,71 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 520</p>

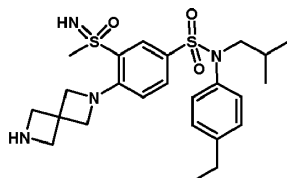
Ejemplo 64	 <p>Compuesto 96</p>	<p>4-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((2-oxopiperidin-4-il)-metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dc, J = 13,9, 7,0 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,96 (ddd, J = 16,8, 10,8, 3,4 Hz, 1H), 2,10 - 2,32 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,13 (td, J = 12,4, 11,2, 6,5 Hz, 2H), 3,14 - 3,30 (m, 4H), 4,77 (s, 1H), 6,96 - 7,03 (m, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,54 - 7,66 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 521</p>
Ejemplo 65	 <p>Compuesto 97</p>	<p>4-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dc, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 5,1 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 519</p>
Ejemplo 66	 <p>Compuesto 123</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-hidroxiciclohexil)-metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 6H), 1,01 - 1,10 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,53 (td, J = 18,2, 15,7, 6,5 Hz, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 4H), 2,60 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 7,5, 3,6 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 522</p>
Ejemplo 67	 <p>Compuesto 99</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((tietan-3-ilmetil)amino)-benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,93 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 6H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,62 (dc, J = 13,6, 7,0 Hz, 1H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04 (dd, J = 9,4, 6,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 12,9, 7,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,44 (m, 2H), 3,49 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (h, J = 6,8, 6,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 496</p>
Ejemplo 68	 <p>Compuesto 100</p>	<p>4-(((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,89 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,57 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,90 (m, 1H), 2,06 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 2,21-2,24 (m, 2H), 2,63 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,27 (dtd, J = 20,1, 12,9, 7,5 Hz, 5H), 3,47 (dt, J = 19,3, 9,3 Hz, 1H), 3,55 - 3,83 (m, 2H), 6,60 - 6,72 (m, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 4,5, 2,1 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 535</p>

Ejemplo 71		<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((R)-3-metilmorfolino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,77 (dd, J = 6,3, 2,6 Hz, 3H), 0,82 - 0,88 (m, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,61 (ddt, J = 8,7, 6,3, 3,4 Hz, 2H), 3,40 (dd, J = 17,2, 1,2 Hz, 3H), 3,44 - 3,50 (m, 1H), 3,68 (ddd, J = 11,1, 8,0, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (ddt, J = 7,9, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 - 7,72 (m, 1H), 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 1,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 494</p>
Ejemplo 73		<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,90 (dd, J = 9,3, 6,7 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,59 (dc, J = 13,8, 6,8 Hz, 1H), 2,64 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,24 (ddd, J = 12,8, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 3,34 (ddd, J = 12,9, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 3,44 (ddd, J = 8,6, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 3,53 - 3,68 (m, 1H), 3,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,93 (cd, J = 6,0, 3,9 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 6,75 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 7,57 (dt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 509</p>
Ejemplo 74	 <p>Compuesto 106</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((S)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dd, J = 13,7, 7,0 Hz, 1H), 1,52 (td, J = 17,8, 15,2, 7,1 Hz, 2H), 1,94 - 2,09 (m, 2H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,24 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 3,78 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 509</p>
Ejemplo 75		<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((2-oxopiperidin-4-il)amino)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,90 (d, J = 7,3 Hz, 6H), 1,17 - 1,27 (m, 3H), 1,45 - 1,68 (m, 2H), 2,57 - 2,68 (m, 2H), 3,01-3,4 (m, 2H), 3,19 - 3,40 (m, 2H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 6,03 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 508</p>
Ejemplo 77		<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-il)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (dd, J = 6,7, 4,1 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,63 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 1,83 (s, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,27 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,33 (s, 2H), 4,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,62 (m, 3H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 520</p>

Ejemplo 78	 <p>Compuesto 110</p>	<p>6-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoyl)-fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc butilo</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 3,23 (dd, J = 7,3, 5,1 Hz, 2H), 4,05 (s, 4H), 4,20 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 4H), 6,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 591</p>
Ejemplo 79	 <p>Compuesto 111</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoyl)-4-(2-oxa-6-azaspiro-[3.3]heptan-6-il)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (dd, J = 6,4, 3,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,33 - 1,47 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,24 (h, J = 6,7, 5,8 Hz, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,48 (s, 4H), 4,73 (s, 4H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 493</p>
Ejemplo 80	 <p>Compuesto 112</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoyl)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,90 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 - 1,55 (m, 1H), 2,00 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,89 - 3,09 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 4,43 (s, 4H), 4,57 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 407</p>
Ejemplo 81	 <p>Compuesto 113</p>	<p>4-(2,2-dioxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoyl)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,34 - 1,49 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,25 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,52 (d, J = 4,5 Hz, 8H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 540</p>
Ejemplo 82	 <p>Compuesto 114</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoyl)-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 1H), 2,16 - 2,30 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,42 - 3,62 (m, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,54 (dd, J = 6,0, 3,6 Hz, 2H), 4,60 (dd, J = 14,2, 5,9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 3H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 520</p>
Ejemplo 83	 <p>Compuesto 115</p>	<p>4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoyl)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36 - 1,48 (m, 1H), 1,82 - 1,97 (m, 2H), 2,53 - 2,66 (m, 3H), 3,18 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 3H), 3,28 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 3,35 - 3,48 (m, 1H), 3,77 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,97 (m, 2H), 4,11 (d, J = 1,7 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 1,5 Hz, 0,5H), 4,60 - 4,84 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,14 - 7,27 (m, 3H), 7,44 (ddd, J = 8,4, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 14,5, 2,4 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 493</p>

Ejemplo 85	 <p>Compuesto 117</p>	<p>4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1] heptan-5-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (dt, J = 5,7, 2,8 Hz, 6H), 1,16 (td, J = 7,6, 2,7 Hz, 3H), 1,20 - 1,31 (m, 1H), 1,34 - 1,49 (m, 1H), 1,87 - 1,99 (m, 2H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 - 3,26 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,67 - 3,88 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 493</p>
Ejemplo 86	 <p>Compuesto 118</p>	<p>4-(((2H-tetrazol-5-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,7, 1,4 Hz, 7H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,34 - 1,47 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,25 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 4,86 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,92 - 7,03 (m, 3H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 5,7 Hz, 1H).</p> <p>MS: [M+H] = 494</p>

Ejemplo 89: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)benzenosulfonamida



Compuesto 121

5

Ácido trifluoroacético (0,28 ml; 3,59 mmol) se añade a 6-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (55,0 mg; 0,09 mmol) en solución en diclorometano (2,75 ml). El medio de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se concentra al vacío, se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se recoge en éter y se escurre.

10

La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)benzenosulfonamida (44,9 mg; 880 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

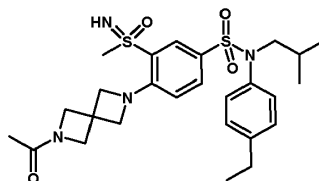
15

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 1H), 1,34 - 1,47 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,23 (dd, J = 7,2, 4,7 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 4,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 9,1, 3,7 Hz, 1H), 6,94 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 492

20

Ejemplo 90: Síntesis de 4-(6-acetil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida



Compuesto 122

25

A una solución de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-oxo-1-piperidin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-6-sulfónico (29,0 mg; 0,06 mmol) en diclorometano (1,45 ml) enfriada a -10°C se le añaden 4-dimetilaminopiridina (0,72 mg; 0,01 mmol) y anhídrido acético (5,6 µl; 0,06 mmol). El medio de reacción se agita 30 minutos a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después

se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

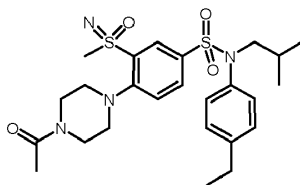
El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico).

5 La 4-(6-acetil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (23,10 mg; 73%): se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,34 - 1,47 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,45 (s, 4H), 6,61 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 533

10 **Ejemplo 91: Síntesis de 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida**



Compuesto 63

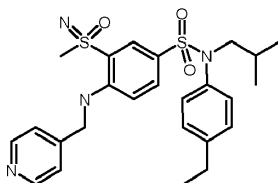
15 Una mezcla de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol) y de 1-piperazin-1-il-etanona (67,68 mg; 0,53 mmol) se agita un fin de semana a 50°C.

El producto en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La 4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (20,0 mg; 36%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 3,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (dt, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,04 (dc, J = 23,9, 5,3 Hz, 4H), 3,34 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,61 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 4,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 521

25 **Ejemplo 92: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)-amino)bencenosulfonamida**



Compuesto 64

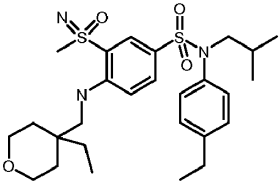
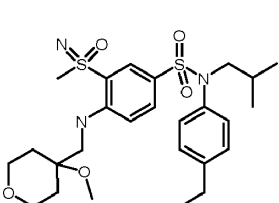
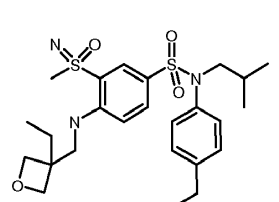
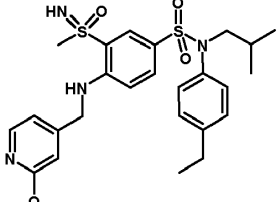
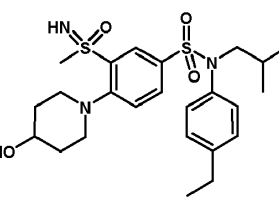
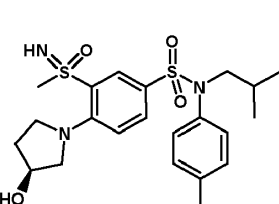
Una mezcla de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol) y de 4-picolilamina (53,62 µl; 0,53 mmol) se agita un fin de semana a 50°C.

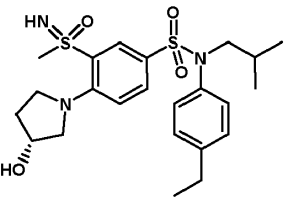
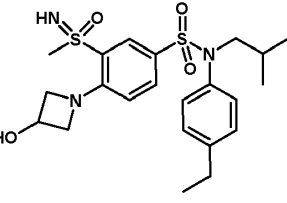
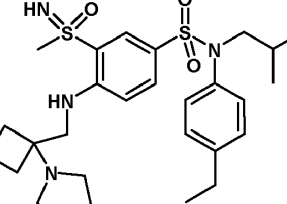
30 El producto en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)-amino)bencenosulfonamida (26,0 mg; 49%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

35 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,59 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H).

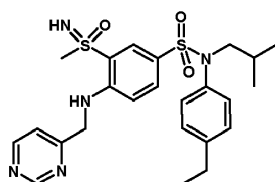
MS: [M+H] = 501

Con un modo operatorio análogo al descrito para el ejemplo 92, se obtienen:

Ejemplo 94	 <p>Compuesto 124</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,84 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,38 - 1,57 (m, 7H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,10 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 2H), 3,61 (c, J = 6,2 Hz, 4H), 4,85 (s, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 3H), 7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (t, J = 4,9 Hz, 1H). MS: [M+H] = 536</p>
Ejemplo 95	 <p>Compuesto 125</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 1,61 (ddd, J = 14,2, 9,0, 4,2 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,19 - 3,32 (m, 4H), 3,57 (ddd, J = 11,1, 8,5, 2,5 Hz, 2H), 3,62 - 3,70 (m, 2H), 4,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 4,7 Hz, 1H).</p>
Ejemplo 96	 <p>Compuesto 126</p>	<p>4-(((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 6H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,70 - 1,81 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 3,37 - 3,56 (m, 2H), 4,36 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,80 (s, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H). MS: [M+H] = 508</p>
Ejemplo 97	 <p>Compuesto 127</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metoxi-piridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (dd, J = 6,6, 1,9 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dc, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 2,54-2,64 (m, 2H), 3,09 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,24 (dd, J = 7,3, 2,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,73 - 6,77 (m, 2H), 6,95 - 6,99 (m, 3H), 7,15 - 7,20 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 5,3, 0,7 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 6,1 Hz, 1H). MS: [M+H] = 531</p>
Ejemplo 98	 <p>Compuesto 128</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 3,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,43 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,60 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,91 (m, 2H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 9,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,30 (m, 4H), 3,66 (s, 1H), 4,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H). MS: [M+H] = 494</p>
Ejemplo 99	 <p>Compuesto 129</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-benzenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 14,4, 10,7, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 12,9, 1,3 Hz, 3H), 3,27 - 3,29 (m, 2H), 3,67 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 5,01 (dd, J = 19,6, 3,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 12,6, 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H). MS: [M+H] = 480</p>

Ejemplo 100	 <p>Compuesto 130</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 14,4, 10,7, 4,8 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 12,9, 1,3 Hz, 3H), 3,27 - 3,29 (m, 2H), 3,67 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 1H), 3,91 (dd, J = 10,8, 4,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 5,01 (dd, J = 19,6, 3,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 12,6, 8,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H). MS: [M+H] = 480</p>
Ejemplo 101	 <p>Compuesto 131</p>	<p>N-(4-etilfenil)-4-(3-hidroxiazetidín-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dt, J = 14,1, 7,0 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,24 (dd, J = 7,3, 4,5 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 10,5, 5,7 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H). MS: [M+H] = 466</p>
Ejemplo 102	 <p>Compuesto 132</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((3-pirrolidin-1-il)oxetan-3-il)metil)amino)bencenosulfonamida</p> <p>¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,84 (dd, J = 6,6, 2,0 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,73 (c, J = 5,9 Hz, 4H), 2,96 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 3,25 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 2H), 3,55 - 3,72 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,78 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 3H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 4,2 Hz, 1H). MS: [M+H] = 549</p>

Ejemplo 103: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((pirimidin-4-ilmetil)amino)bencenosulfonamida



5
Compuesto 133

4-Bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol y 4-(aminometil)pirimidina (34,6 mg; 0,32 mmol) se introducen en un tubo con microondas. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a 100°C en microondas.

10 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((pirimidin-4-ilmetil)amino)bencenosulfonamida 001 (15,0 mg; 28%) se obtiene en forma de un sólido beige.

15 ¹H RMN (DMSO-d6) δ: 0,83 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,41 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,24 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 2H), 4,72 (dd, J = 5,7, 1,9 Hz, 2H), 4,75 - 4,79 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,93 - 7,01 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 5,2, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 502

Ejemplo 107: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)bencenosulfonamida

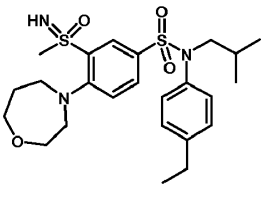
20 A 1,4-oxazepano (16,0 mg; 0,16 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml; 0,63 mmol) en solución en dimetilsufóxido (2ml) se les añaden 4-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (50,0 mg; 0,11 mmol).

El medio de reacción se calienta a una temperatura de 150°C durante 20 minutos en microondas. El medio de reacción se hidroliza con una solución de ácido clorhídrico 1 N y se diluye y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran al vacío.

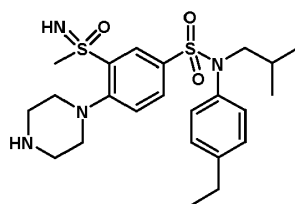
5 El producto en bruto se purifica directamente por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)benzenosulfonamida (23,8 mg; 46 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

10 ¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,49 - 1,64 (m, 1H), 2,09 (p, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 494

Ejemplo 107	 <p>Compuesto 137</p>	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)benzeno-sulfonamida</p> <p>¹H RMN (Metanol-d₄) δ: 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,49 - 1,64 (m, 1H), 2,09 (p, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,90 (dd, J = 6,2, 3,5 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H). MS: [M+H] = 494</p>
-------------	--	--

Ejemplo 110: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperazin-1-il)benzeno-sulfonamida



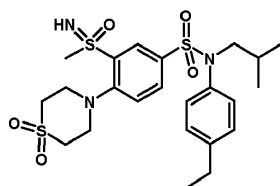
Compuesto 140

15 A una solución de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida (50,00 mg; 0,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 µl) se le añade piperazina (18,2 mg; 0,21 mmol). El medio de reacción se agita una noche a 60°C. El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,2% de carbonato de amonio). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperazin-1-il)benzenosulfonamida (30,0 mg; 53 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,43 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,99 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 3,35 (s, 3H), 4,53 (s, 1H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

25 MS: [M+H] 479

Ejemplo 111: Síntesis de N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida



Compuesto 141

30 Ácido 3-cloroperoxisulfónico (24,4 mg; 0,11 mmol) se añade a 0°C a N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-tiomorfolinobenzosulfonamida (27,0 mg; 0,05 mmol) en solución en diclorometano (250 µl). El medio de reacción se agita 5 horas a temperatura ambiente, se hidroliza con una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan (MgSO₄) y se concentran al vacío.

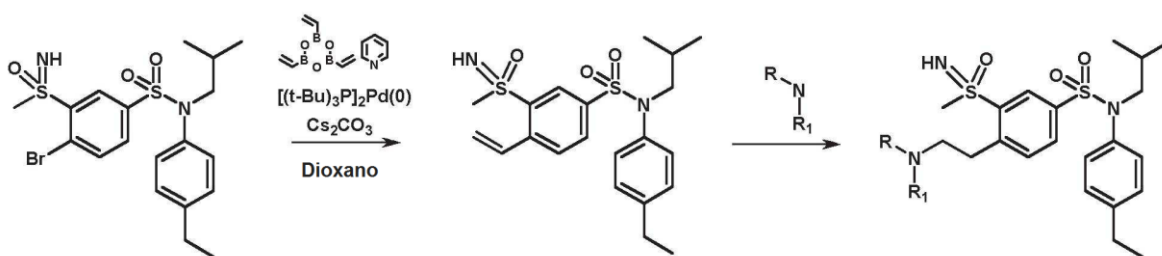
El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La 4-(1,1-dioxidotiormolino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida (8,0 mg; 28%) se obtiene en forma de un sólido blanco roto.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,43 (dt, J = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,35-3,40 (m, 7H), 3,49 (dd, J = 6,8, 3,4 Hz, 4H), 6,94 - 7,05 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,83 - 7,91 (m, 3H).

MS: [M+H] 529

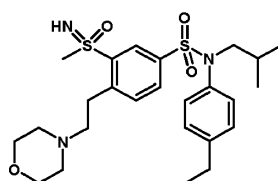
Parte III: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 3

Esquema de reacción 3



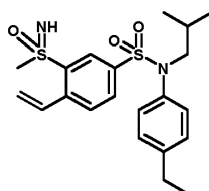
10

Ejemplo 112: Síntesis de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-morfolinoetil)-bencenosulfonamida



Compuesto 65

1. Síntesis del intermedio 112.1



N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-vinilbencenosulfonamida

A una solución de 4-bromo-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (100,0 mg; 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) se le añaden carbonato de cesio (206,45 mg; 0,63 mmol) de N-(2-oxiranilmetil)carbamato de terc-butilo (101,66 mg; 0,42 mmol) y agua (0,40 ml). El medio de reacción se desgasifica en argón durante 10 min antes de añadir bis(tri-terbutilfosfina)-paladio (0) (10,79 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.). El medio de reacción se agita 2 horas a 90°C, se filtra sobre celite con aclarado con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 100% de acetato de etilo). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-vinilbencenosulfonamida (70,0 mg; 79%) se obtiene en forma de un aceite incoloro con una RMN¹H conforme.

20

25

MS: [M+H] = 422

2. Síntesis del compuesto N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-morfolinoetil)bencenosulfonamida

Una mezcla de N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-vinilbencenosulfonamida (70,0 mg; 0,17 mmol; 1,00 eq.) y morfolina (1,0 ml; 11,59 mmol) se agita 30 min a temperatura ambiente.

30

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2-morfolinoetil)bencenosulfonamida (25,00 mg; 29,59

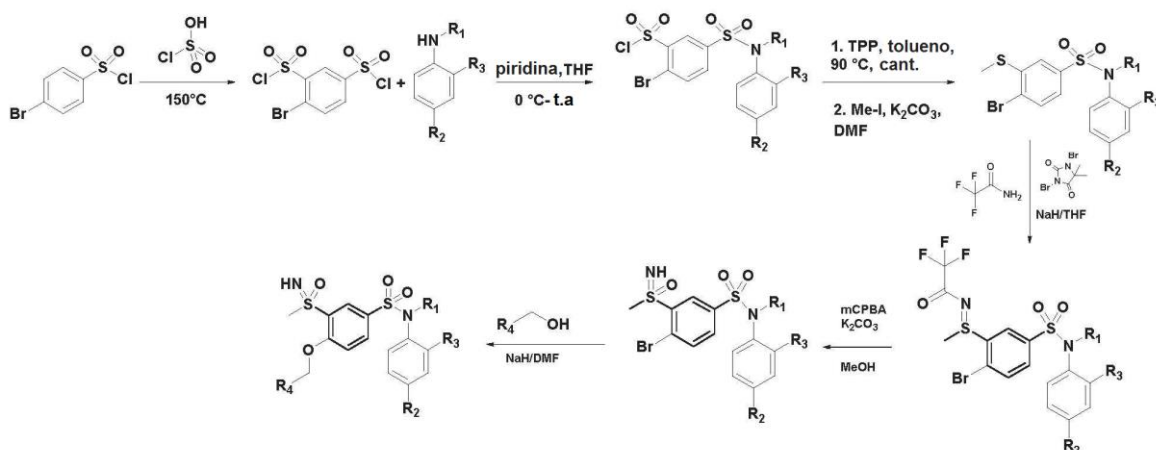
%) se obtiene en forma de un polvo ocre.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 1,10 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,69 (dt, $J = 13,4, 6,8$ Hz, 1H), 2,71 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,83 - 2,90 (m, 2H), 3,36 (s, 8H), 3,84 (t, $J = 4,5$ Hz, 3H), 4,79 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,95 (s, 2H), 8,32 (s, 1H).

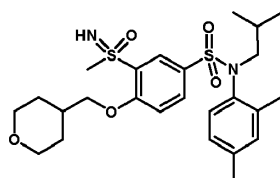
5 MS: $[\text{M}+\text{H}] = 508$

Parte IV: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 4

Esquema de reacción 4

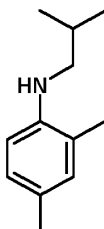


10 **Ejemplo 113: Síntesis de N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida**



Compuesto 142

1. Síntesis del intermedio 113.1



15

(2,4-dimetil-fenil)-isobutil-amina

Una solución de 2,4-dimetilanilina (30 ml; 0,24 mol) y de isobutiraldehído (20 ml; 0,22 mol) en tetrahidrofurano (320ml) se agita 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añade triacetoxiborohidruro de sodio (70 g; 0,33 mol) por partes. El medio de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca (MgSO_4).

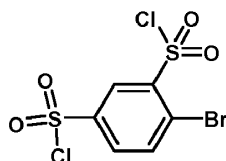
20

Los disolventes se evaporan. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 10% de acetato de etilo).

La (2,4-dimetil-fenil)-isobutil-amina (29,9 g; 77 %) se obtiene en forma de un aceite amarillo con una RMN conforme.

MS: [M+H] = 177

2. Síntesis del intermedio 113.2

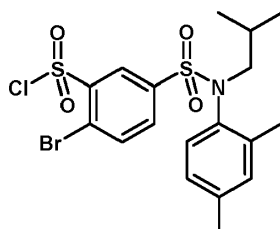


dicloruro de 4-bromo-benceno-1,3-disulfonilo

5 Una mezcla de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (50 g; 0,20 mol) y de ácido clorosulfónico (260 ml; 3,91 mol) se agita 6 horas a 150°C. El medio de reacción se vierte lentamente, con precaución sobre una mezcla de agua y hielo y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. El dicloruro de 4-bromo-benceno-1,3-disulfonilo (54 g; 78%) se obtiene en forma de un polvo grisáceo con una RMN conforme.

10 MS: [M+H] = 177

3. Síntesis del intermedio 113.3

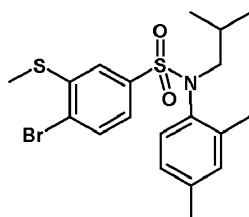


cloruro de 2-bromo-5-[(2,4-dimetil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-bencenosulfonilo

15 Dicloruro de 4-bromo-benceno-1,3-disulfonilo (1,0 g; 2,82 mmol) en solución en tetrahidrofurano (5 ml) se añade a (2,4-dimetil-fenil)-isobutil-amina (0,50 g; 2,82 mmol) y piridina (1,4 ml; 17,0 mmol) en solución en tetrahidrofurano (20 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y después con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

20 El cloruro de 2-bromo-5-[(2,4-dimetil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-bencenosulfonilo (1,23 g; 88%) se obtiene en forma de un aceite amarillo con una RMN conforme.

4. Síntesis del intermedio 113.4



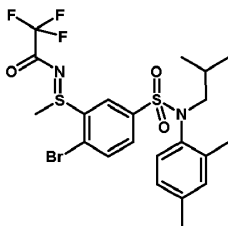
4-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida

25 Cloruro de 2-bromo-5-[(2,4-dimetil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-bencenosulfonilo (1,67 g; 3,37 mmol.) en solución en tolueno (8 ml) se añade lentamente a trifetilfosfina (2,66 g; 10,12 mmol) en suspensión en tolueno (17 ml). El medio de reacción se agita durante 4 horas a 90°C. El medio de reacción se concentra al vacío y se disuelve en N,N-dimetilformamida (14,5 ml) sin purificación y después se añaden carbonato de potasio (0,51 g; 3,72 mmol) y yodometano (0,32 ml; 5,08 mmol). El medio de reacción se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄).

Los disolventes se evaporan. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 10% de acetato de etilo).

La 4-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (775,30 mg; 52 %) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN conforme

MS: [M-H] = 441

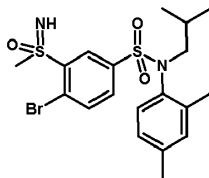
5. Síntesis del intermedio 113.5**5 (E)-N-((2-bromo-5-(N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutilsulfamoil)fenil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida**

4-Bromo-N-(2,4-dimetil-fenil)-N-isobutil-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (755,0 mg; 1,71 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (289,34 mg; 2,56 mmol) en solución en tetrahidrofurano (1,51 ml) se añaden lentamente a hidruro de sodio al 60% (61,43 mg; 1,54 mmol) en suspensión en tetrahidrofurano (3,78 ml) a 0-5°C. A continuación se añade 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (732 mg; 2,56 mmol) en solución en tetrahidrofurano (1,5 ml).

10 El medio se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se hidroliza mediante adición de una solución de ácido cítrico al 10% y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con una solución de sulfito de sodio al 25% y después 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporan.

15 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo). La (E)-N-((2-bromo-5-(N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutilsulfamoil)fenil)(metil)-14-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (233,0 mg; 25%) se obtiene en forma de un polvo blanco con una RMN conforme

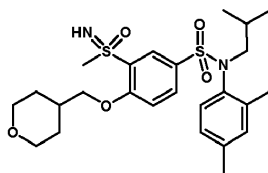
MS: [M-H] = 552

6. Síntesis del intermedio 113.6**20 4-bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida**

Carbonato de potasio (172,30 mg; 1,25 mmol) se añade a (E)-N-((2-bromo-5-(N-(4-etilfenil)-N-isobutilsulfamoil)fenil)(metil)-14-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (230,0 mg; 0,42 mmol) en solución en metanol (2,3 ml) a continuación, a 0°C, se añade lentamente ácido 3-cloroperoxisulfónico (139,7 mg; 0,62 mmol). El medio de reacción se agita durante 3 días a temperatura ambiente. El medio de reacción se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporan.

25 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 80% de acetato de etilo). La 4-bromo-N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida (70,8 mg; 36 %) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN conforme

30 MS: [M+H] = 475

7. Síntesis de N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

35 Hidruro de sodio 60% (8,74 mg; 0,22 mmol) se añade lentamente a una temperatura de 0°C a (tetrahidro-piran-4-il)-metanol (18,62 mg; 0,16 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (1,38 ml) y después 4-bromo-N-(2,4-

dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (69,0 mg; 0,15 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después 1 hora a 80°C. El medio de reacción se hidroliza en frío y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporan.

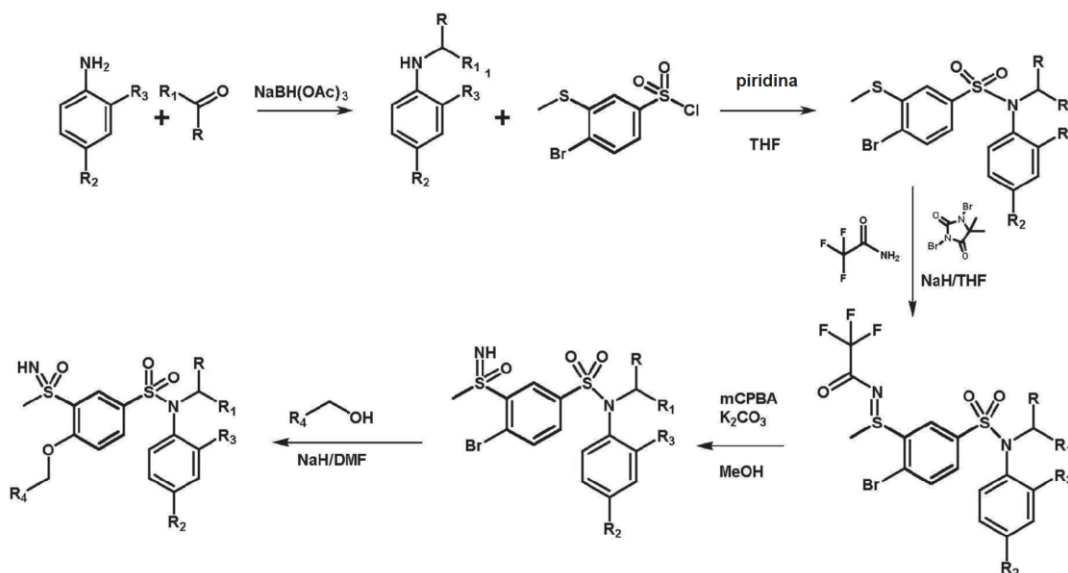
- 5 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico).
 La N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida (44,81 mg; 59,54 %): se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,76 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 3H), 0,82 - 0,91 (m, 1H), 0,95 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,25 (c, J = 3,6, 2,6 Hz, 1H), 1,40 (p, J = 4,2 Hz, 2H), 1,43 (s, 1H), 1,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,32 (m, 6H), 3,06 (ddd, J = 21,2, 13,1, 4,6 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 2,7, 1,2 Hz, 3H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 3,87 - 3,95 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 6,3, 3,6 Hz, 2H), 4,45 (dd, J = 50,6, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 4,9, 2,4 Hz, 1H)

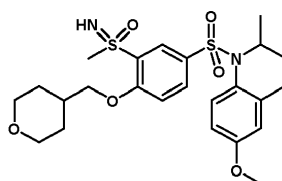
MS: [M+H] = 509

Parte V: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 5

15 **Esquema de reacción 5**

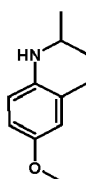


Ejemplo 114: Síntesis de N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida



20 **Compuesto 143**

1. Síntesis del intermedio 114.1



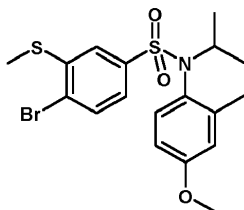
Isopropil-(4-metoxi-2-metil-fenil)-amina

Triacetoxiborohidruro de sodio (4,63 g; 21,9 mmol) se añade a una solución de 4-metoxi-2-metil-anilina (2,0 g; 14,6

mmol) en acetona (20 ml). El medio de reacción se calienta durante 10 minutos a una temperatura de 70°C en microondas. El medio de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 15% de acetato de etilo). La isopropil-(4-metoxi-2-metil-fenil)-amina (1,43 g; 55%) se obtiene en forma de aceite amarillo con una RMN conforme.

MS: [M+H] = 180

2. Síntesis del intermedio 114.2



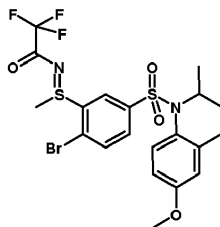
10 4-bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida

Cloruro de 4-bromo-3-(metiltio)benceno-1-sulfonilo (500 mg; 1,57 mmol) se añade a isopropil-(4-metoxi-2-metil-fenil)-amina (290 mg; 1,62 mmol) y piridina (2,4 ml). El medio de reacción se calienta durante 20 minutos a una temperatura de 100°C en microondas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con una solución de ácido clorhídrico 1N y después con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (MgSO₄). Los disolventes se evaporan.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 40% de acetato de etilo). La 4-bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (570 mg; 81%) se obtiene en forma de un aceite amarillo con una RMN conforme

MS: [M+H] = 444

20 3. Síntesis del intermedio 114.3



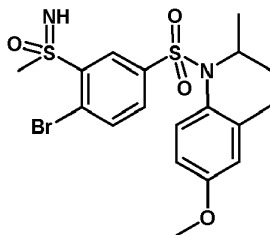
(E)-N-((2-bromo-5-(N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)sulfamoil)fenil)-(metil)-λ⁴-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida

4-Bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)-3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (565 mg; 1,27 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetamida (215,6 mg; 1,91 mmol) en solución en tetrahidrofurano (1,1ml) se añaden lentamente a hidruro de sodio al 60% (45,8 mg; 1,14 mmol) en suspensión en tetrahidrofurano (2,8 ml) a 0-5°C y después la solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (545,3 mg; 1,91 mmol) y tetrahidrofurano (1,13 ml). El medio se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se hidroliza mediante adición de una solución de ácido cítrico al 10% y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de sulfito de sodio al 25% después 2 veces con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporan.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 60% de acetato de etilo). La (E)-N-((2-bromo-5-(N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)sulfamoil)fenil)(metil)-14-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (706 mg; 100 %) se obtiene en forma de un aceite incoloro con una RMN conforme

MS: [M-H] = 557

35

4. Síntesis del intermedio 114.4**4-bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida**

5 Carbonato de potasio (549 mg; 3,97 mmol) se añade a (E)-N-((2-bromo-5-(N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)sulfamoyl)fenil)(metil)-14-sulfanilideno)-2,2,2-trifluoroacetamida (735 mg; 1,32 mmol) en solución en metanol (7,4 ml) a continuación, a 0°C, se añade lentamente ácido 3-cloroperoxibenzoico (445 mg; 1,98 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (MgSO₄). Los disolventes se evaporan.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (Heptano/Acetato de etilo del 40 al 80% de acetato de etilo). La 4-bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (211,6 mg; 34 %) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN conforme

MS: [M+H] = 477

5. Síntesis del compuesto N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

15 Hidruro de sodio 60% (12,6 mg; 0,32 mmol) se añade lentamente a 0°C a (tetrahidro-piran-4-il)-metanol (26,8 mg; 0,23 mmol) en solución en N,N-dimetilformamida (2 ml) y después 4-bromo-N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida (100 mg; 0,21 mmol). El medio de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente y 90 minutos a una temperatura de 60°C y después se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan (Na₂SO₄). Los disolventes se evaporan.

El producto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Diclorometano/Metanol del 0 al 10% de metanol).

La N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida (76,2 mg; 71 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

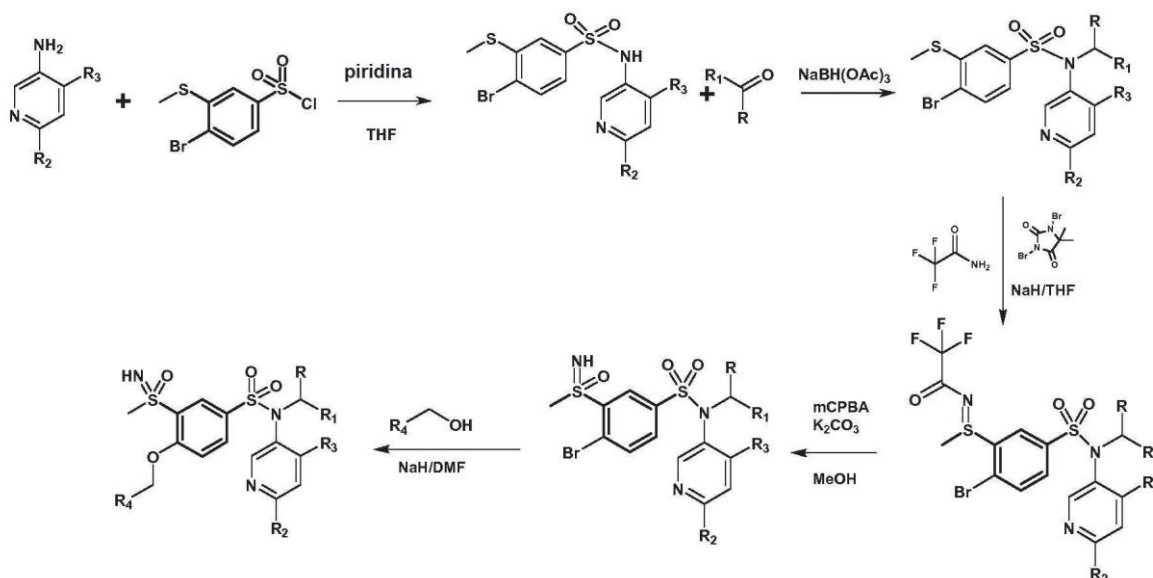
25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,79 - 0,93 (m, 4H), 0,98 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 3H), 1,26 (dd, J = 10,8, 4,6 Hz, 2H), 1,41 (tdd, J = 12,3, 7,6, 4,4 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 3,19 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,33 - 3,43 (m, 2H), 3,82 - 3,99 (m, 2H), 4,02 - 4,19 (m, 2H), 4,34 - 4,55 (m, 2H), 6,57 - 6,76 (m, 2H), 6,92 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 2,7 Hz, 1H)

MS: [M+H] = 511

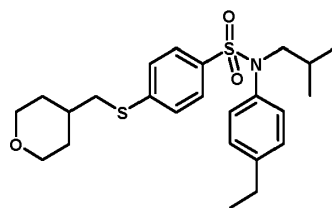
30

Parte VI: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 6

Esquema de reacción 6



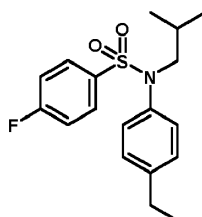
Ejemplo 116: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benceno-sulfonamida



Compuesto 68

5

1. Síntesis del intermedio 116.1

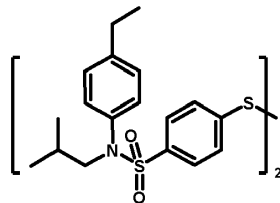


N-(4-etil-fenil)-4-fluoro-N-isobutil-bencenosulfonamida

10 Cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo (2,78 g; 14,27 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina (2,3 g; 12,28 mmol) y diisopropilamina (5,5 ml; 67,69 mmol) en solución en diclorometano (25 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de cloruro de amonio, con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

15 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 10% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-4-fluoro-N-isobutil-bencenosulfonamida (2,09 g; 48 %) se obtiene en forma de un sólido amarillo anaranjado con una RMN^1H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 336$

2. Síntesis del intermedio 116.2**Bis-[4-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-tiobenceno]-disulfuro**

5 Una mezcla de N-(4-etil-fenil)-4-fluoro-N-isobutil-bencenosulfonamida (1,0 g; 2,98 mmol) y de hidrogenosulfuro de sodio (2,1 g; 37,26 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (4 ml) se agita 2 horas a 80°C y después 16 h a temperatura ambiente. El medio de reacción se diluye con acetato de etilo y se acidifica mediante adición de HCl, se concentra y después se extrae. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran, se concentran a sequedad. El bis-[4-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-tiobenceno]-disulfuro (1,04 g; 50%) obtenido se emplea directamente en la reacción siguiente.

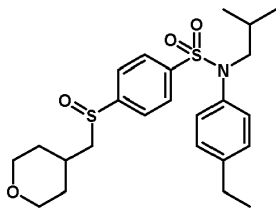
10 MS: [M+H] = 698

3. Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-bencenosulfonamida

15 A una solución de bis-[4-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-tiobenceno]-disulfuro (1,03 g; 1,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se le añade carbonato de potasio (0,41 g; 2,96 mmol). El medio de reacción se agita durante 5 minutos antes de añadir 4-(bromometil)-tetrahidropirano (0,53 g; 2,96 mmol) y después formaldehído-sulfoxilato de sodio (0,60 g; 4,44 mmol) y agua (20 µl; 1,10 mmol). El medio de reacción se agita 1 hora a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, eluyente heptano acetato de etilo del 5 al 30% de acetato de etilo. La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-bencenosulfonamida (1,10 g; 83 %) se obtiene en forma de un sólido.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 - 7,34 (m, 4H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 3,02 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 1H), 1,36 - 1,22 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

MS: [M+H] = 448

Ejemplo 117: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfanil)-bencenosulfonamida

25

Compuesto 29

A una solución a 0°C de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-bencenosulfonamida (787 mg; 1,76 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añade por partes ácido 3-cloroperbenzoico (414 mg; 1,85 mmol).

30 El medio se agita durante 3 horas 30 a 0°C, 13 ml de una solución de sosa 1 N se añaden gota a gota y después 13 ml de agua. El medio de reacción se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El aceite obtenido precipita con diclorometano y heptano. El sólido se filtra, se aclara con heptano y se seca. La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfanil)-bencenosulfonamida (755 mg; 88 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 7H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,51 - 1,24 (m, 3H), 1,55 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,16 - 1,98 (m, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 13,2, 8,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 4H), 3,95 - 3,70 (m, 2H), 7,08 - 6,85 (m, 2H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,95 - 7,81 (m, 2H), MS: [M+H] = 464

40 El compuesto N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfanil)-bencenosulfonamida (450 mg; 1,11 mmol) se cromatografía con SFC quiral para separar los 2 enantiómeros (compuesto 13 y compuesto 14) a

continuación:

[Condiciones supercríticas 100 bar, 70°C; columna CHIRALPAK IC 250x4,6mm 5 µ eluyente CO₂/Etanol: 30% de etanol]

5 **Ejemplo 118: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-benceno-sulfonamida (compuesto 13) - enantiómero A del compuesto 29**

(150 mg; 22 %) en forma de un sólido cristalino blanco

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 22,1, 12,3 Hz, 2H), 3,45 - 3,17 (m, 4H), 2,93 (dd, J = 13,2, 8,6 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,48 (m, 2H), 2,08 (dddd, J = 19,9, 12,3, 8,7, 4,1 Hz, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,25 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Tiempo de retención (SFC quiral) de 6,92 minutos.

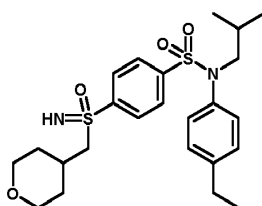
Ejemplo 119: N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-benceno-sulfonamida (compuesto 14) - enantiómero B del compuesto 29

(120 mg; 18 %) en forma de un sólido blanco

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,64 (m, 2H), 7,28 - 7,11 (m, 2H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 3,85 (ddd, J = 21,3, 10,9, 4,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,18 (m, 4H), 2,93 (dd, J = 13,2, 8,6 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 13,1, 5,0 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08 (dtt, J = 19,8, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 1H), 1,64 - 1,24 (m, 4H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Tiempo de retención (SFC quiral) de 9,31 minutos

20 **Ejemplo 120: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfoximinil)-bencenosulfonamida**



Compuesto 28

25 A una solución, previamente desgasificada con argón de N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfonil)-bencenosulfonamida (199 mg; 0,43 mmol) en diclorometano (7 ml), se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (121 mg; 1,07 mmol), óxido de magnesio (87 mg; 2,15 mmol), acetato de rodio (II) dímero (28 mg; 0,06 mmol) y diacetato de yodobenceno (263 mg; 0,82 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtra sobre celite y se concentra. El residuo obtenido se diluye en metanol (7 ml) y carbonato de potasio (297 mg; 2,15 mmol).

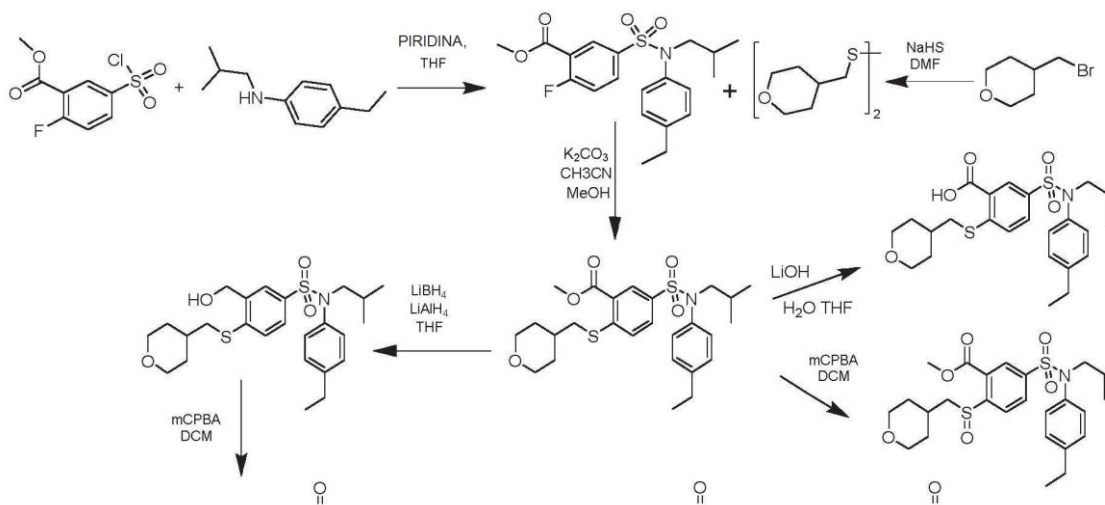
30 El medio se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano acetato de etilo 10/90). La N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetano-sulfoximinil)-bencenosulfonamida (87 mg; 41%) se obtiene en forma de un sólido crema

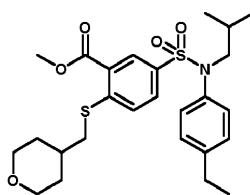
35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (dd, J = 6,8, 1,9 Hz, 6H), 1,35 - 1,06 (m, 5H), 1,44 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 1H), 1,77 - 1,50 (m, 2H), 2,06 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 3H), 3,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (dt, J = 11,7, 3,1 Hz, 2H), 4,55 (s, 1H), 7,07 - 6,84 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 2H), 7,89 - 7,62 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 2H). MS: [M+H] = 479

Parte VII: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 7

Esquema de reacción 7

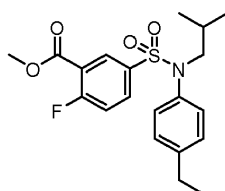


5 **Ejemplo 121: Síntesis de 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoato de metilo**



Compuesto 17

1. Síntesis del intermedio 121.1



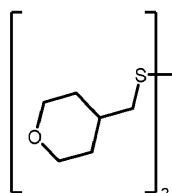
10 **5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-fluoro-benzoato de metilo**

5-Clorosulfonil-2-fluoro-benzoato de metilo (720 mg; 2,85 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina (0,95 g; 4,27 mmol) y piridina (1,38 ml; 0,02 mol; 6,00 eq.) en solución en tetrahidrofurano (16 ml). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

15 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano acetato de etilo del 5 al 20% de acetato de etilo). El 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-fluoro-benzoato de metilo (800 mg; 71%) se obtiene en forma de un sólido beige con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 394

2. Síntesis del intermedio 121.2

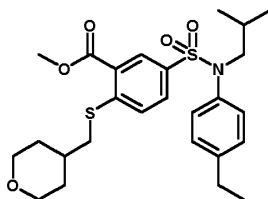


20

Bis-[(tetrahidro-piran-4-il)-metano-bisulfuro]

Una mezcla de 4-(bromometil)-tetrahidropirano (1,0 g; 5,58 mmol) y de hidrogenosulfuro de sodio (0,44 g; 7,82 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El medio de reacción se diluye con éter y se acidifica mediante adición de HCl, se concentra y después se extrae. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, y se concentran a sequedad. El bis-[(tetrahidro-piran-4-il)-metano-bisulfuro (565,00 mg; 77%) obtenido en forma de un aceite claro se emplea directamente en la reacción siguiente.

MS: [M+H] = 263

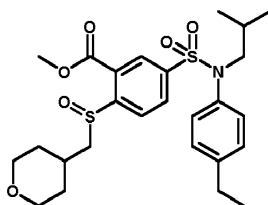
3. Síntesis de 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoato de metilo

A 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-fluoro-benzoato de metilo (200 mg; 0,51 mmol) y bis-(tetrahidropiran-4-il)-metano-bisulfuro (133,39 mg; 0,51 mmol; 1,00 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se añade carbonato de potasio (81 mg; 0,59 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, eluyente heptano acetato de etilo: del 5 al 20% de acetato de etilo. El 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoato de metilo (214 mg; 83 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 7H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,37 (dtd, J = 36,3, 12,9, 12,1, 7,3 Hz, 3H), 1,91 - 1,70 (m, 4H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,35 - 3,24 (m, 4H), 3,91 - 3,80 (m, 5H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 506

Ejemplo 122: Síntesis de 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfanil)-benzoato de metilo

Compuesto 16

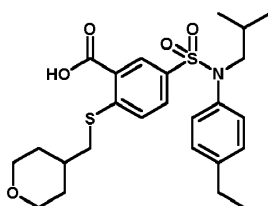
A una solución a una temperatura de 0°C de 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoato de metilo (150 mg; 0,30 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añade ácido 3-perclorobenzoico (70 mg; 0,31 mmol). El medio de reacción se agita durante 2 horas. A 0°C, sosa 1 N se añade gota a gota y agua y después el medio de reacción se extrae con diclorometano.

Las fases orgánicas se lavan con una solución acuosa de tiosulfato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, (eluyente heptano acetato de etilo, del 10 al 30% de etilo). El 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetanosulfanil)-benzoato de metilo (140 mg; 90 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,86 (dd, J = 6,7, 4,0 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,67 - 1,23 (m, 3H), 1,97 (dd, J = 16,3, 5,1 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 3,09 (dd, J = 12,8, 9,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 3,89 (s, 5H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 522

Ejemplo 123: Síntesis del ácido 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoico

Compuesto 23

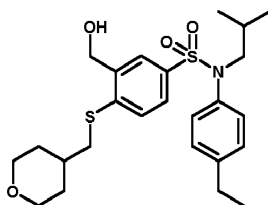
5 Una mezcla 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-tetrahidro-piran-4-il-benzoato de metilo (277 mg; 0,47 mmol) y de hidróxido de litio (0,70 ml; 1,00 M; 0,70 mmol) en tetrahidrofurano (6,93 ml) se agita a una temperatura de 60°C durante 24 horas. El medio de reacción se hidroliza con sosa 1 N, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con sosa 1 N.

10 Las fases acuosas se combinan, se acidifican con HCl y se extraen con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, eluyente heptano acetato de etilo +1% de AcOH, del 10 al 50% de acetato de etilo. El ácido 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-benzoico (87,00 mg; 36%) se obtiene en forma de un sólido después de la cristalización en una mezcla metanol, diclorometano.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,50 - 1,24 (m, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 3H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 4,03 - 3,71 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,59 (s, 2H), 8,10 - 7,74 (m, 1H), 13,46 (s, 1H).

MS: [M+H] = 492

Ejemplo 124: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil-sulfanil)-bencenosulfonamida

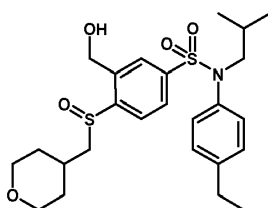
Compuesto 21

25 A 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-(tetrahidropiran-4-ilmetil-sulfanil)-benzoato de metilo (113 mg; 0,22 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade borohidruro de litio (9 mg; 0,40 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se hidroliza con de ácido cítrico al 5% durante 1 hora, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan.

30 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano acetato de etilo 80/20). La N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetilsulfanil)-bencenosulfonamida (106 mg, 96%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (Cloroformo-d) δ: 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 (cd, J = 13,1, 12,4, 3,6 Hz, 2H), 1,50 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,51 - 2,62 (m, 2H), 2,64 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,22 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,31 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 3,92 (ddd, J = 12,5, 4,6, 1,5 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H)

35 MS: [M+H] = 478

Ejemplo 125: Síntesis de N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahydro-piran-4-ilmetano-sulfinil)-bencenosulfonamida

Compuesto 15

5 A una solución de N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahydro-piran-4-ilmetil-sulfinil)-bencenosulfonamida (614,00 mg; 1,29 mmol) en diclorometano (20,00 ml) se le añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (302,47 mg; 1,35 mmol). El medio se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A una temperatura de 0°C, el medio de reacción se añade a agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice, eluyente heptano acetato de etilo del 50 al 100% de acetato de etilo). La N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahydro-piran-4-ilmetanosulfinil)-bencenosulfonamida (455 mg, 71%) se obtiene en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,19 - 1,50 (m, 3H), 1,47 - 1,63 (m, 1H), 1,86 (ddd, J = 13,1, 3,9, 2,1 Hz, 1H), 2,12 (dc, J = 15,5, 5,7, 4,0 Hz, 2H), 2,55 - 2,69 (m, 3H), 2,94 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,74 - 3,95 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 2H), 5,65 (dd, J = 5,9, 4,8 Hz, 1H), 6,86-7,07 (m, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 2H), 7,57 - 7,76 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 494

El compuesto 15 (377 mg; 0,76 mmol) se cromatografía con SFC quiral para separar los 2 enantiómeros a continuación:

20 [Condiciones supercríticas 100 bar, 70°C; columna CHIRALPAK IC 250x4,6mm 5μ eluyente CO₂/metanol: 45% de metanol]

Ejemplo 126: N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahydro-piran-4-ilmetano-sulfinil)-bencenosulfonamida (compuesto 11) -enantiómero A del compuesto 15

(146 mg; 39 %) en forma de un sólido blanco

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,57 (m, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 5,9, 4,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,74 (m, 1H), 3,33 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,12 (dc, J = 15,5, 5,7, 4,0 Hz, 1H), 1,86 (ddd, J = 13,1, 3,9, 2,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,50 - 1,19 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

Tiempo de retención (SFC quiral) de 2,49 minutos

Ejemplo 127: N-(4-etil-fenil)-3-hidroxi-metil-N-isobutil-4-(tetrahydro-piran-4-ilmetano-sulfinil)-bencenosulfonamida (compuesto 12) - enantiómero B del compuesto 15

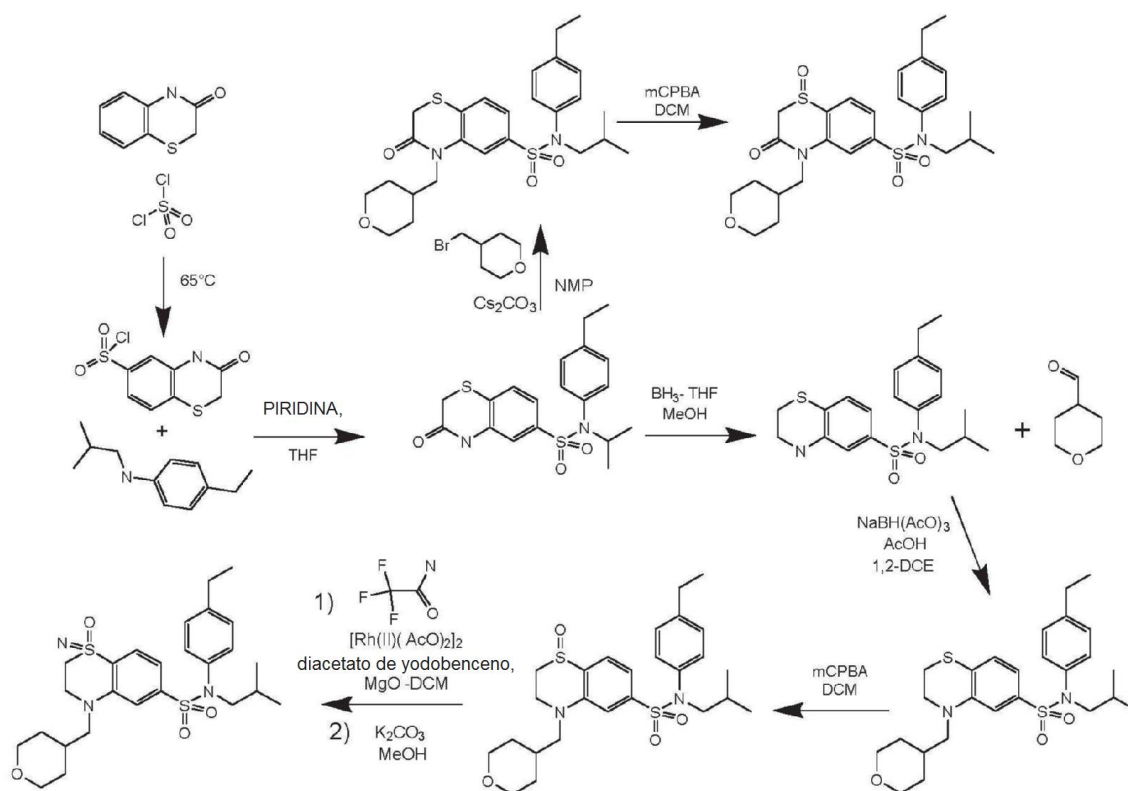
(134 mg; 36 %) en forma de un sólido blanco

35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 - 7,57 (m, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 6,86 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 5,9, 4,8 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 5,3, 3,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,74 (m, 1H), 3,33 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 2H), 2,12 (dc, J = 15,5, 5,7, 4,0 Hz, 1H), 1,86 (ddd, J = 13,1, 3,9, 2,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,50 - 1,19 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

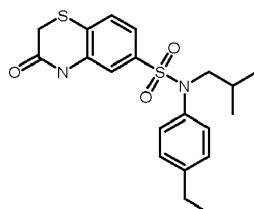
Tiempo de retención (SFC quiral) de 2,92 minutos

Parte VIII: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 8

Esquema de reacción 8

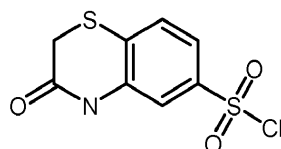


5 **Ejemplo 128: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico**



Compuesto 10

1. Síntesis del intermedio 128.1



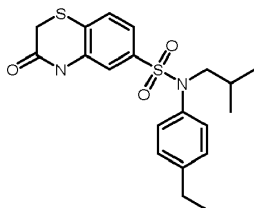
10 **Cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]tiazina-6-sulfonilo**

4H-Benzo[1,4]tiazin-3-ona (4,0 g; 24,21 mmol se añade lentamente ácido clorosulfónico (6,5 ml; 96,84 mmol) enfriado a 10°C. La temperatura se mantiene inferior a 20°C. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calienta a una temperatura de 65°C, se vierte lentamente sobre hielo y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con de salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se recoge en éter y se escurre.

El cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfonilo (4,88 g; 76 %) se obtiene en forma de un polvo ocre.

MS: [M+H] = 262

2. Síntesis del compuesto 10 según la invención

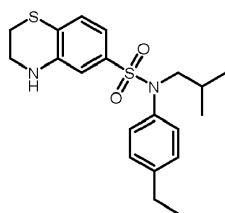


5 Cloruro de 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfonylo (3,27 g; 12,41 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina: (2 g; 11,28 mmol) y piridina (40 ml; 495,56 mmol) en solución en tetrahidrofurano (5,4 ml). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de ácido clorhídrico 1 N, con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico (2,53 g; 55 %) se obtiene en forma de un sólido amarillo

^1H RMN (Cloroformo-d) δ : 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 7H), 1,25 (td, J = 7,6, 4,3 Hz, 4H), 1,53 - 1,67 (m, 2H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 6,94 - 7,04 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H).

MS: [M+H] = 405

15 **Ejemplo 129: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico**

Compuesto 9

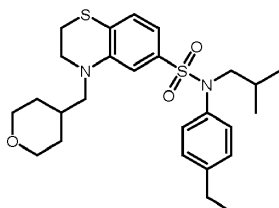
20 La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico (500 mg; 1,28 mmol) se disuelve en el complejo de borano tetrahidrofurano 1 M con 5 mmol de NaBH_4 (35 ml). El medio de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se enfría a una temperatura de 0°C y se vierte lentamente sobre metanol (35 ml).

Los disolventes se concentran y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 40% de acetato de etilo).

25 La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (437 mg; 86%) se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino después de la recristalización en una mezcla de acetato de etilo/heptano.

^1H RMN (DMSO-d₆) δ : 0,82 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,31 - 1,47 (m, 1H), 2,59 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 3,25 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,48 (dt, J = 7,0, 3,0 Hz, 2H), 6,48 - 6,56 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 3H), 7,14 - 7,21 (m, 2H).

MS: [M+H] = 391

30 **Ejemplo 130: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico**

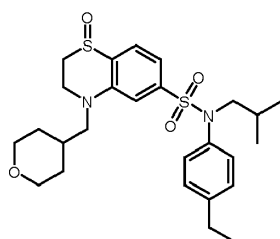
Compuesto 6

5 Triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg; 0,15 mmol) se añade a una temperatura de 0°C a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (20 mg; 0,05 mmol), 4-formiltetrahidropirano (29 mg; 0,26 mmol) y ácido acético (0,15 µl) en solución en 1,2-dicloroetano. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de 24 horas, se añade a agua y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-6-sulfónico (15 mg; 59 %) se obtiene en forma de un sólido beige.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 7H), 1,06 - 1,27 (m, 6H), 1,40 - 1,48 (m, 3H), 1,68 - 1,79 (m, 1H), 2,55 - 2,66 (m, 2H), 3,01 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 11,0, 4,2 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H). MS: [M+H] = 489

Ejemplo 131: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico



15

Compuesto 3

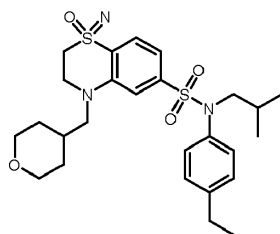
20 Ácido 3-cloroperbenzoico (124 mg; 0,55 mmol) se añade, a una temperatura de 0°C, a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (300 mg; 0,61 mmol) en solución de diclorometano (6 ml). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de sosa 0,1 N, con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol del 0 al 10% de metanol). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (274 mg; 88 %) se obtiene en forma de un sólido blanco por cristalización en una mezcla de agua/acetona.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,6, 1,3 Hz, 6H), 1,12 - 1,28 (m, 5H), 1,44 (dt, J = 12,8, 9,6 Hz, 3H), 1,71 - 1,88 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,85 (td, J = 13,6, 3,4 Hz, 1H), 3,09 - 3,36 (m, 12H), 3,64 (dt, J = 14,0, 3,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,90 (m, 3H), 6,81 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 505

30 **Ejemplo 132: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico**



Compuesto 1

35 A una solución, previamente desgasificada con argón, (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (195,00 mg; 0,39 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (109 mg; 0,97 mmol), acetato de rodio(II) (26 mg; 0,06 mmol), óxido de magnesio (78 mg; 1,93 mmol) y diacetato de yodobenceno (249 mg; 0,77 mmol). El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtra sobre celite y se concentra. El residuo obtenido se diluye en metanol (10 ml) y se añade carbonato de potasio (267 mg; 1,93 mmol).

El medio de reacción se agita durante 30 minutos y después se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases

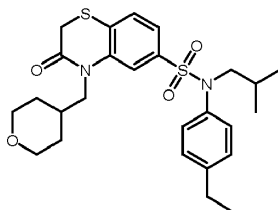
orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se evaporan. El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol del 0 al 5% de metanol).

La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (44,50 mg; 21,97 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, J = 4,9 Hz, 8H), 1,09 - 1,33 (m, 9H), 1,36 - 1,49 (m, 3H), 1,75 (cd, J = 8,6, 7,9, 4,2 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 15,8, 9,0 Hz, 4H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 3,85 (ddd, J = 23,1, 9,5, 4,1 Hz, 4H), 4,74 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 519

- 10 **Ejemplo 133: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico**



Compuesto 70

- 15 4-(Bromometil)tetrahidropirano (18 mg; 0,10 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (20 mg; 0,05 mmol) y carbonato de cesio (24 mg; 0,07 mmol) en solución en 1-metil-2-pirrolidona (0,4 ml).

El medio de reacción se calienta a 80°C durante 24 horas, se hidroliza y después se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio.

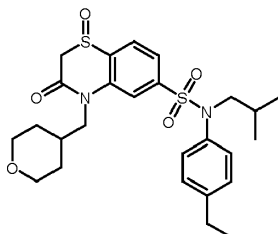
- 20 Los disolventes se evaporan y el producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo).

La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (10,4 mg; 40%) se obtiene en forma de un sólido beige.

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 7H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,67 (m, 10H), 1,68 - 1,77 (m, 5H), 2,44 (dt, J = 11,1, 4,0 Hz, 10H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,33 - 3,38 (m, 5H), 3,80 (dt, J = 11,3, 3,7 Hz, 7H), 3,92 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 18,5, 8,4 Hz, 3H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 12,17 (s, 2H)

MS: [M+H] = 503

- Ejemplo 134: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1,3-dioxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo-[1,4]tiazina-6-sulfónico**



Compuesto 4

Ácido 3-cloroperbenzoico (161 mg; 0,72 mmol) se añade a 0°C a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (400 mg; 0,80 mmol) en solución en diclorometano (8 ml).

- 35 El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de sosa 0,1 N a continuación con salmuera y se secan sobre sulfato de sodio. Los disolventes se concentran y el producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 80% de acetato de etilo). La (4-

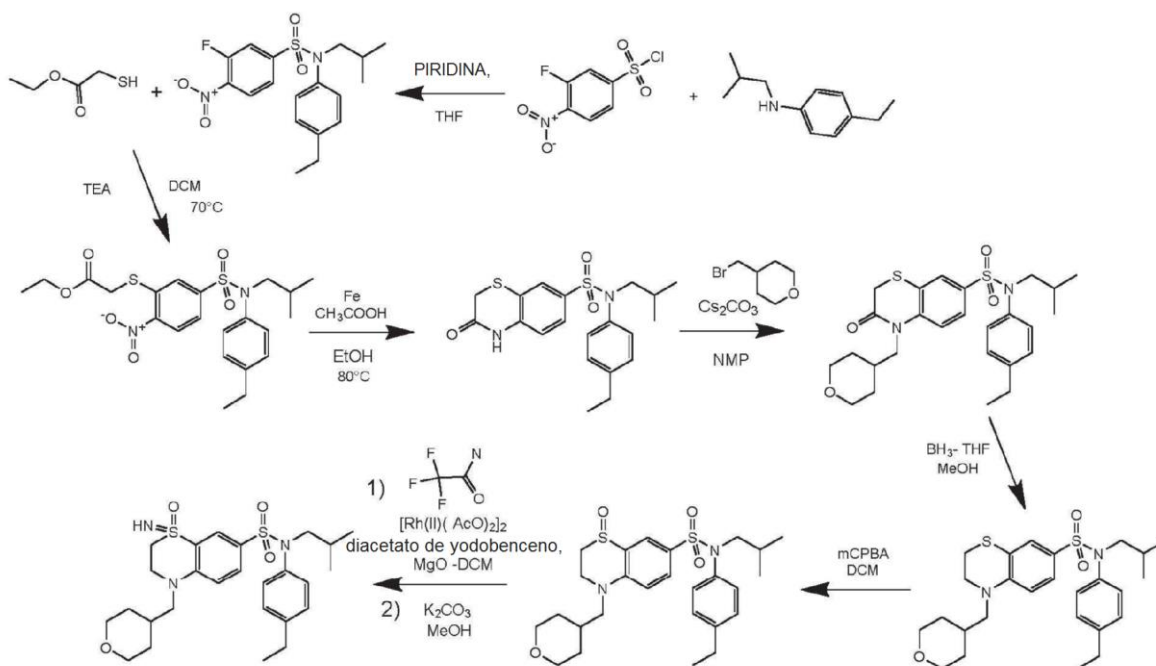
etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1,3-dioxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-6-sulfónico (358 mg; 87%) se obtiene en forma de un sólido blanco

5 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,01 - 1,23 (m, 5H), 1,37 - 1,53 (m, 3H), 1,62 - 1,83 (m, 1H), 2,62 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,05 - 3,22 (m, 2H), 3,33 - 3,49 (m, 2H), 3,72 - 3,89 (m, 3H), 4,04 (dd, J = 14,8, 8,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,39 (m, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 519

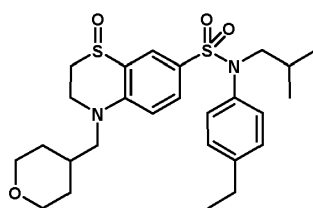
Parte IX: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 9

Esquema de reacción 9



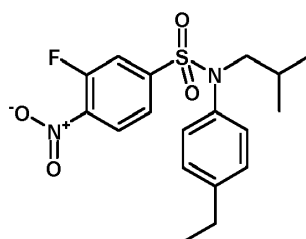
10

Ejemplo 135: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo-[1,4]-tiazina-7-sulfónico



Compuesto 71

15 **1. Síntesis del intermedio 135.1**



3-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida

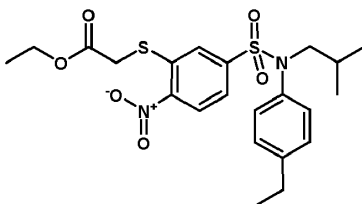
Cloruro de 3-fluoro-4-nitro-bencenosulfonilo (5,57 g; 22,56 mmol) se añade a una solución de (4-etil-fenil)-isobutil-

amina (4,0 g; 22,56 mmol) y de piridina (11 ml; 135,37 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de NH_4Cl , con salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran.

- 5 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 10% de acetato de etilo). La 3-bromo-N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-4-metoxi-bencenosulfonamida (7,02 g; 82 %) se obtiene en forma de un sólido blanco esponjoso con una RMN¹H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 381$

2. Síntesis del intermedio 135.2



10 5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-nitro-fenilsulfanil acetato de etilo

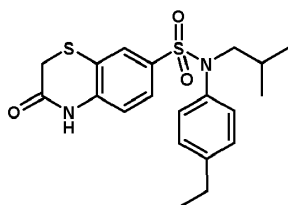
Tioglicolato de etilo (0,86 ml; 7,89 mmol) se añade lentamente a una solución de N-(4-etil-fenil)-3-fluoro-N-isobutil-4-nitro-bencenosulfonamida (3,0 g; 7,89 mmol) y trietilamina (1,31 ml; 9,46 mmol) en diclorometano (75 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente.

- 15 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 30% de acetato de etilo).

El {5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-acetato de etilo (3,49 g; 92%) se obtiene en forma de un sólido amarillo intenso con una RMN¹H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 481$.

3. Síntesis del intermedio 135.3



- 20 **(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico**

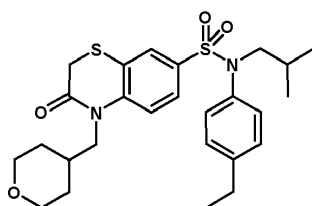
Polvo de hierro (1,16 g; 20,81 mmol) se añade a una solución de {5-[(4-etil-fenil)-isobutil-sulfamoil]-2-nitro-fenilsulfanil}-acetato de etilo (2,00 g; 4,16 mmol) en etanol (20 ml) y ácido acético (5 ml).

- 25 El medio de reacción se agita durante 2 horas a una temperatura de 80°C, se lleva a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y después se filtra sobre celite. El filtrado se lava con una solución saturada de NaHCO_3 a continuación con salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 40% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (0,98 g; 58%) se obtiene en forma de un polvo blanco con una RMN¹H conforme.

- 30 MS: $[\text{M}+\text{H}] = 405$

4. Síntesis del intermedio 135.4



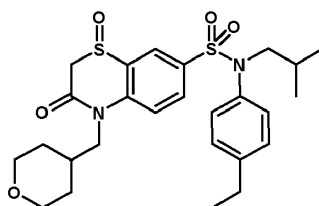
(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico

5 4-(Bromometil)-tetrahidropirano (797 mg; 4,45 mmol) se añade a una mezcla de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (900 mg; 2,22 mmol) y de carbonato de cesio (1,09 g; 3,34 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (20 ml).

El medio de reacción se agita durante 4 horas a una temperatura de 110°C, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 60% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico (1,11 g; 99%) se obtiene en forma de un sólido blanco con una RMN¹H conforme.

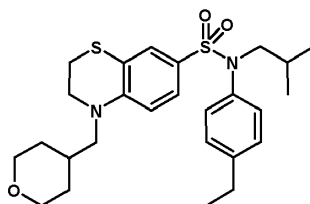
MS: [M+H] = 503

5. Síntesis del intermedio 135.5**15 (4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1,3-dioxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico**

20 Ácido 3-cloroperoxibenzoico (223 mg; 0,99 mmol) se añade a una temperatura de 0°C a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-7-sulfónico: (500 mg; 0,99 mmol) en solución en diclorometano (10 ml). El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con una solución de sosa 0,1 N, a continuación con salmuera, se secan (Na₂SO₄), y se concentran.

25 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 80% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1,3-dioxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (310 mg; 60%) se obtiene en forma de un polvo blanco cristalino después de la cristalización en una mezcla de etanol-heptano.

MS: [M+H] = 519

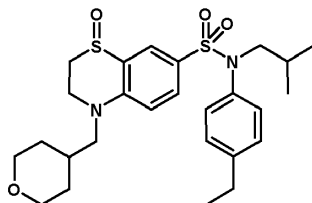
6. Síntesis del intermedio 135.6**(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico**

30 La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (500 mg; 0,99 mmol) se añade a una solución 1 M de complejo estabilizado de borano/tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (35 ml). El medio de reacción se agita a reflujo, se enfría y se vierte a 0°C sobre metanol (35 ml). Los disolventes se concentran.

35 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 50% de acetato de etilo). La 4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (466 mg; 95%) se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino después de la recrystalización en éter con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 489

7. Síntesis del compuesto 71 según la invención



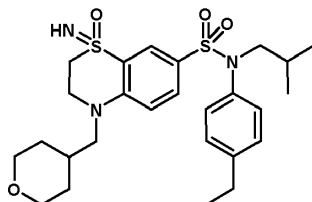
5 Ácido 3-cloroperoxibenzoico (175,4 mg; 0,78 mmol) se añade, a una temperatura de 0°C, a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (425,0 mg; 0,87 mmol) en solución en diclorometano (8,5 ml). El medio de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente, se hidroliza con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y después se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución de sosa 0,1 N, a continuación con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

10 El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 100% de acetato de etilo y después diclorometano/metanol del 0 al 10% de metanol). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo-[1,4]tiazina-7-sulfónico (379 mg; 86%) se obtiene en forma de un polvo blanco cristalino, después de la cristalización en una mezcla de éter/heptano.

15 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,35 (dddd, J = 34,9, 26,9, 14,1, 8,5 Hz, 3H), 1,53 - 1,61 (m, 2H), 2,02 (ddd, J = 11,6, 7,6, 3,7 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (td, J = 13,7, 3,4 Hz, 1H), 3,14 (ddd, J = 13,9, 4,1, 2,3 Hz, 1H), 3,20 - 3,33 (m, 8H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,69 (dt, J = 14,1, 3,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,98 (m, 3H), 6,97 - 7,04 (m, 2H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H)

MS: [M+H] = 505

20 **Ejemplo 136: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico**



25 A una solución, previamente desgasificada con argón, de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁴-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (330 mg; 0,65 mmol) en diclorometano (16,5 ml) se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (185 mg; 1,63 mmol), acetato de rodio(II) dímero (44 mg; 0,10 mmol), óxido de magnesio (132 mg; 3,27 mmol) y diacetato de yodobenceno (421 mg; 1,31 mmol).

El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra. El residuo se diluye en metanol (16,50 ml) y carbonato de potasio (452 mg; 3,27 mmol). El medio de reacción se agita durante 30 minutos, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

30 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico).

La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (44,5 mg; 13%) se obtiene en forma de un polvo crema cristalino después de la recristalización en una mezcla de heptano/diclorometano.

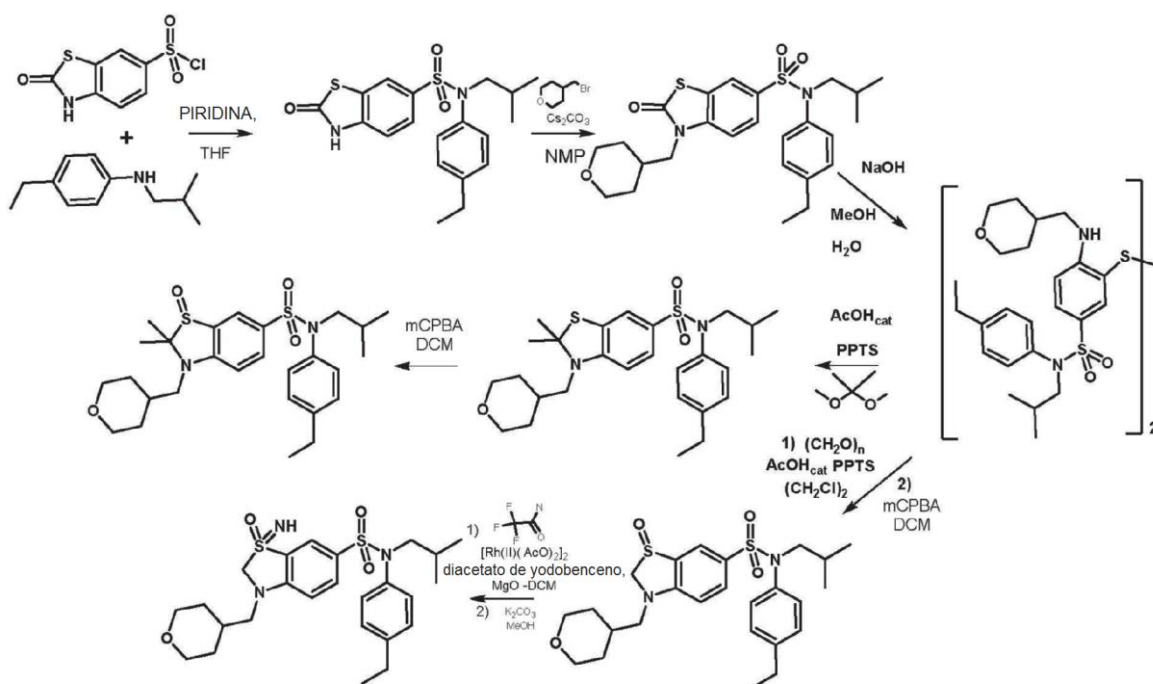
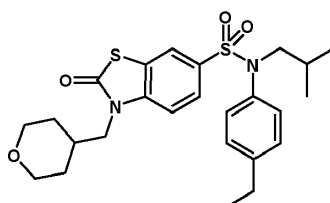
35 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,73 - 0,94 (m, 7H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 4H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,85 - 2,10 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 4H), 3,34 - 3,51 (m, 3H), 3,86 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 2H), 3,94 (p, J = 3,7 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 15,4, 8,7 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

MS: [M+H] = 520

40

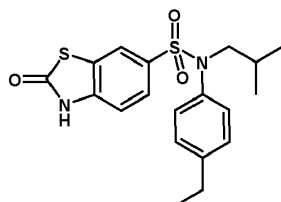
Parte X: Síntesis de sulfonamidas sulfuradas a partir del esquema de reacción 10

Esquema de reacción 10

5 **Ejemplo 137: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo-[1,4]-tiazina-7-sulfónico**

Compuesto 72

1. Síntesis del intermedio 137.1

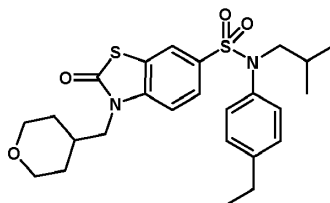
10 **(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del -ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico**

Cloruro de 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfonilo (2,97 g; 11,28 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amina (2,00 g; 11,28 mmol) y piridina (5,5 ml; 67,69 mmol) en solución en tetrahidrofurano (40 ml). El medio de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con una solución saturada de NH_4Cl , con salmuera, se secan (MgSO_4) y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente Heptano/Acetato de etilo del 0 al 10% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico (2,67 g ; 61%) se obtiene en forma de un sólido blanco esponjoso con una RMN^1H conforme.

MS: $[\text{M}+\text{H}] = 391$

2. Síntesis del compuesto 72 según la invención



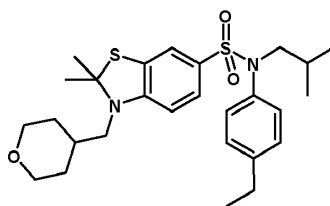
5 4-(Bromometil)-tetrahidropirano (2,25 g; 12,55 mmol) se añade a (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico (2,45 g; 6,27 mmol) y carbonato de cesio (3,07 g; 9,41 mmol) en solución en 1-metil-2-pirrolidona (50 ml). El medio de reacción se agita durante 4 horas a 90°C, se hidroliza y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y después se lavan con salmuera y se secan (Na₂SO₄) y se concentran.

El producto en bruto se cromatografía sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo del 0 al 60% de acetato de etilo). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 3-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico (2,19 g; 72 %) se obtiene en forma de un sólido blanco cristalino

10 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 7H), 1,13 - 1,22 (m, 4H), 1,24 - 1,55 (m, 6H), 2,03 (ddt, J = 10,8, 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,50 - 2,66 (m, 3H), 3,23 (td, J = 11,6, 2,1 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,83 (ddd, J = 11,3, 4,4, 1,9 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H)

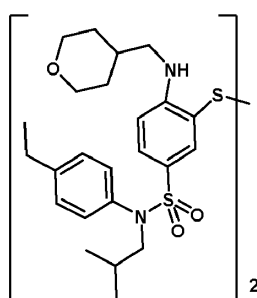
MS: [M+H] = 489

15 **Ejemplo 138: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico**



Compuesto 73

1. Síntesis del intermedio 138.1



20

3,3'-disulfanodiil-bis-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida

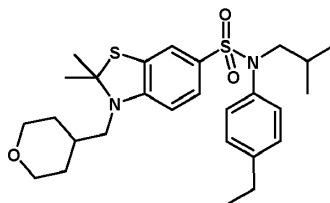
La mezcla (4-etil-fenil)-isobutil-amida de ácido 2-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico (500 mg; 1,02 mmol) y de hidróxido de sodio (410 mg; 10,23 mmol) de metanol (6 ml) y de agua (100 μl) se agita durante 16 horas a una temperatura de 80°. El medio de reacción se diluye con 20 ml de acetato de etilo.

25 La fase orgánica se lava con 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl, 20 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y 20 ml de agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. La 3,3'-disulfanodiil-bis-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida) (500 mg; 53%) se obtiene en forma de un aceite amarillo con una RMN¹H conforme.

MS: [M+H] = 923

30

2. Síntesis del compuesto 73 según la invención

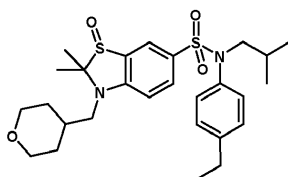
**(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico**

5 A 3,3'-disulfanodiil-bis-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metil)amino)-bencenosulfonamida) (300 mg; 0,32 mmol) se le añaden 2,2-dimetoxipropano (1,0 ml; 8,35 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (245 mg; 0,97 mmol). El medio de reacción se agita durante 16 horas a una temperatura de 80°C. A continuación se añaden 3 gotas de ácido acético y el medio de reacción se agita durante 2 horas a 80°C.

10 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico (70 mg; 40%) se obtiene en forma de un aceite amarillo claro.

1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,83 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,21 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,47 (m, 1H), 1,63 (s, 8H), 1,80 (s, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 - 3,30 (m, 4H), 3,87 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 - 7,03 (m, 2H), 7,07 (dc, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 2H)

.MS: [M+H] = 503

Ejemplo 139: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzotiazol-6-sulfónico

20 **Compuesto 74**

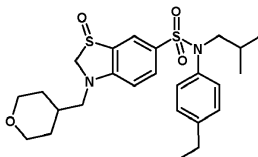
A una solución de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfónico (70 mg; 0,14 mmol) y diclorometano (2 ml) se le añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (30 mg; 0,15 mmol). El medio de reacción se agita 45 minutos a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano (10 ml) y agua (5 ml) y se extrae.

25 Las fases orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran.

El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 2,2-dimetil-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzotiazol-6-sulfónico (20 mg; 28 %) se obtiene en forma de un sólido amarillo pálido.

30 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,19 (dd, J = 15,7, 8,1 Hz, 6H), 1,25 - 1,49 (m, 3H), 1,56 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 8,9 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

.MS: [M+H] = 519

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzotiazol-6-sulfónico

35

Compuesto 75

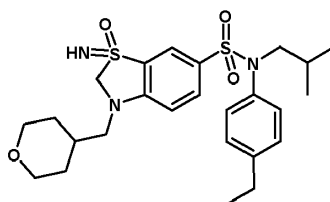
A 3,3'-disulfanodil-bis(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida) (200 mg; 0,22 mmol) se le añaden paraformaldehído (473 mg; 1,08 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (163 mg; 0,65 mmol) y 1,2-dicloroetano (3 ml).

- 5 El medio de reacción se agita durante 16 horas a 80°C, se filtra, se diluye con diclorometano, se seca (MgSO₄) y se filtra. Ácido 3-cloroperoxibenzoico (107 mg; 0,48 mmol) se añade al filtrado. El medio de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml) y se extrae. La fase orgánica se lava con una solución de sulfito de sodio (20 ml), agua (20 ml), se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra.

- 10 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzotiazol-6-sulfónico (70 mg; 66 %) se obtiene en forma de un sólido blanco.

- 15 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,85 (dd, J = 6,7, 3,5 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,22 - 1,34 (m, 2H), 1,42 (dt, J = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,55 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 1,87 - 2,09 (m, 1H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,27 (ddt, J = 12,1, 9,7, 6,3 Hz, 4H), 3,40 (dd, J = 14,5, 7,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 2H), 4,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H). MS: [M+H] = 491

Ejemplo 141: Síntesis de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzotiazol-6-sulfónico



- 20 Compuesto 76

- A una solución, previamente desgasificada con argón, de (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁴-benzotiazol-6-sulfónico (70 mg; 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añaden 2,2,2-trifluoroacetamida (40,3 mg; 0,36 mmol), acetato de rodio(II) dímero (9,5 mg; 0,02 mmol), óxido de magnesio (30 mg; 0,71 mmol) y acetato de yodobenceno (92 mg; 0,29 mmol). El medio de reacción se agita 3 días a temperatura ambiente, se filtra sobre celite y se concentra a sequedad. El residuo se recoge en metanol (1 ml) al que se le añade carbonato de potasio (100 mg; 0,71 mol). El medio de reacción se agita durante 1 hora, se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se extrae.

La fase orgánica se lava con una solución saturada (NH₄Cl, 20 ml), una solución saturada (NaHCO₃, 20 ml) y agua (20 ml, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra.

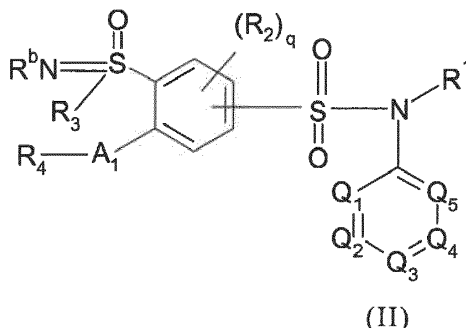
- 30 El producto en bruto se purifica por HPLC preparativa (columna C18, eluyente: acetonitrilo en agua/0,1% de ácido fórmico). La (4-etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-3-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzotiazol-6-sulfónico (25 mg; 33,34%) se obtiene en forma de un sólido beige.

- 35 1H RMN (DMSO-d₆) δ: 0,84 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,29 (ddd, J = 18,9, 11,8, 7,0 Hz, 2H), 1,42 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,48 - 1,65 (m, 2H), 1,93 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,61 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,86 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,08 - 7,24 (m, 4H), 7,37 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 4,9 Hz, 1H)

.MS: [M+H] = 506

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (II) así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, sus hidratos y/o sus solvatos



5 Fórmula (II) en la que:

- q designa cero o un número entero que va de 1 a 3,

- R¹ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₃-C₅, un radical cicloalquilo de C₃-C₅, un radical alquenilo, lineal o ramificado, de C₂-C₅, un radical alquil(C₁)cicloalquilo de C₃-C₅, un radical heterocicloalquilo de C₄-C₅, un radical alquil(C₁)heterocicloalquilo de C₄-C₅,

10 • R₂ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, un radical alquilo de C₁-C₅, lineal o ramificado, un radical alquenilo C₂-C₄, lineal o ramificado, un radical alcoxi de C₁-C₄, un grupo ciano -CN; pudiendo estar los radicales alquilo, alquenilo y alcoxi sustituidos por uno o varios átomos de halógeno,

- R³ representa un radical alquilo de C₁-C₃,

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo (CHR⁵)_n-(Z)_o-(CHR⁵)_p-R⁶,

15 • n, o y p, iguales o diferentes, designan cero o un número entero que varía de 1 a 3,

- Z representa un grupo divalente seleccionado entre -CH₂-, -NH- y -O-,

- R⁵ y R⁵, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical metilo -CH₃, un radical hidroxilo -OH, un radical hidroxialquilo de C₁, un radical carboxílico -COOH,

- R⁶ representa:

20 - un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

- un radical heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alquilo de C₁-C₃, lineal o ramificado, uno o varios grupos -OH, una o varias funciones carbonilo =O, uno o varios grupos hidroxialquilo de C₁-C₄, lineal o ramificado, un ciclo pirrolidina, uno o varios grupos amino, uno o varios grupos -C(=O)R⁷, uno o varios grupos S(=O)₂R⁷; representando R⁷ un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical hidroxilo -OH, un radical alcoxi de C₁-C₄ lineal o ramificado, o un radical amino N(R^{7a})(R^{7b}); con R^{7a} y R^{7b}, iguales o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ o un radical ciclopropilo,

25 un radical hidroxilo -OH, un radical alcoxi de C₁-C₄ lineal o ramificado, o un radical amino N(R^{7a})(R^{7b}); con R^{7a} y R^{7b}, iguales o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ o un radical ciclopropilo,

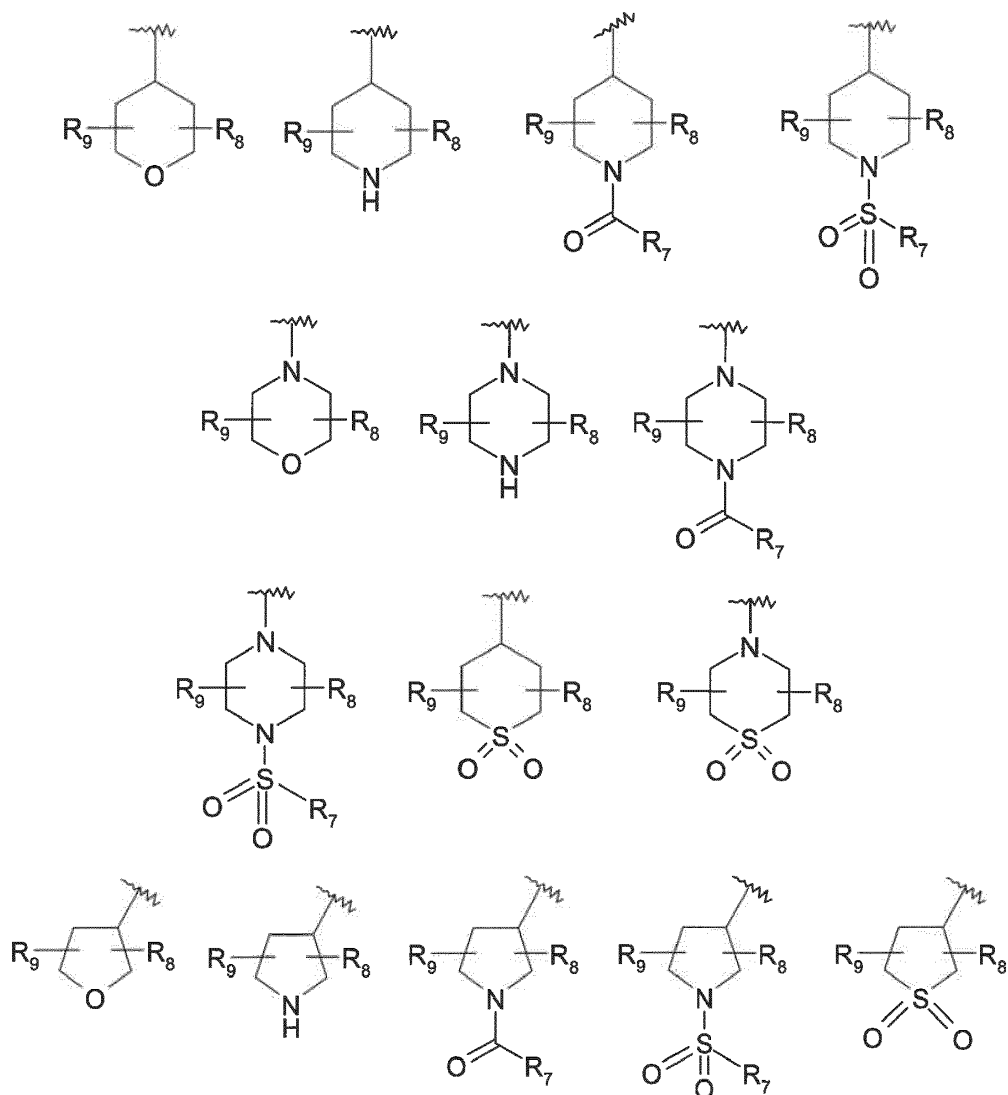
- un radical cicloalquilo de C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o varios grupos -OH,

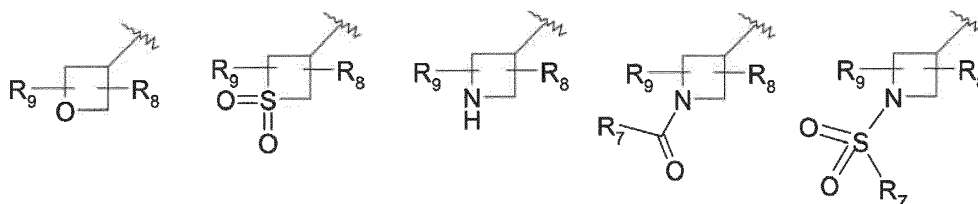
30 - un radical aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alquilo de C₁-C₃, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, uno o varios grupos alcoxi de C₁-C₃, uno o varios grupos amino -NR¹¹R¹², uno o varios grupos -COR¹¹, una función carbonilo (=O), uno o varios grupos -OR¹¹, uno o varios grupos hidroxialquilo de C₁-C₄, uno o varios grupos -COOR¹¹, uno o varios grupos amido -CONR¹¹R¹², uno o varios grupos -SOR¹¹, uno o varios grupos -SO₂R¹¹, uno o varios grupos -NHCOR¹¹, uno o varios grupos -NHCOOR¹¹, uno o varios grupos -SO₂NR¹¹R¹² o uno o varios grupos -CN; representando R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;

35 • A₁ representa un grupo divalente seleccionado entre -NR^a-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO(=NH)-, -CH₂-, -C=C-, -CH(R^a)-;

40 • R^a representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical acetilo -C(=O)CH₃,

- R^b representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un grupo ciclopropilo,
 - Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅, iguales o diferentes, representan un átomo de nitrógeno o un grupo -CR'₂,
 - R'₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo lineal o ramificado de C₁-C₅,
- 5
- R^a y R³ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo heterocicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido por una o varias funciones carbonilo, uno o varios radicales alquilo de C₁-C₃,
 - cuando A1 representa -NR^a- entonces R^a y R⁴ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocicloalquilo de C₂-C₁₀ que comprende opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno; estando dicho grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por al menos un radical R¹⁴,
- 10
- R¹⁴ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical alcoxi, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo -OH, un grupo ciano -CN, un grupo -CONR¹⁵R¹⁶, un grupo =SO₂R¹⁵, un grupo -COR¹⁵ o un grupo amino -NR¹⁵R¹⁶; representando R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃.
- 15
2. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1, caracterizado por que R⁶ representa un radical heterocíclico seleccionado entre los siguientes heterociclos:





en los que:

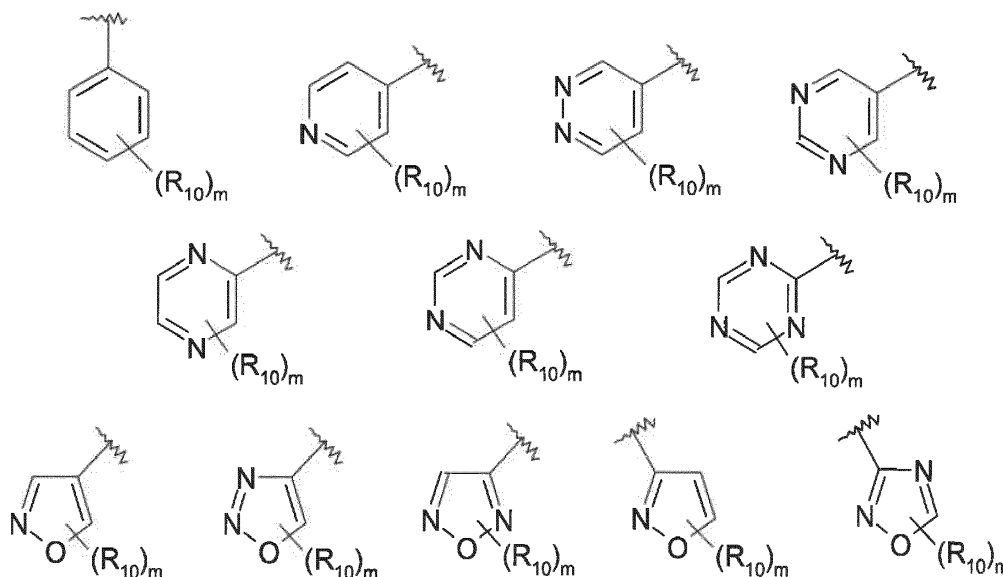
- R₇ representa un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un radical hidroxilo -OH, un radical alcoxi de C₁-C₃ o un radical amino de N(R^{7a})(R^{7b}),

5 - R^{7a} y R^{7b}, iguales o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ o un radical ciclopropilo,

- R₈ y R₉, iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃, un grupo hidroxilo -OH, un grupo carbonilo, un radical hidroxialquilo de C₁ (CH₂OH) un grupo amino -NH₂,

10 - R₈ y R₉ pueden formar, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un ciclo carbocíclico que consta de 5 a 7 miembros.

3. Compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1, caracterizado por que R⁶ representa un radical aromático o heteroaromático seleccionado entre:



15

en los que:

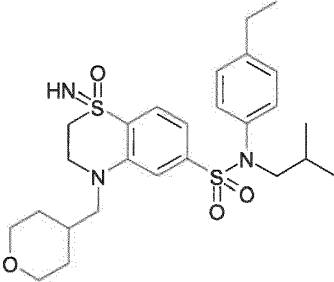
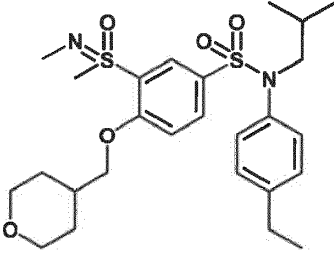
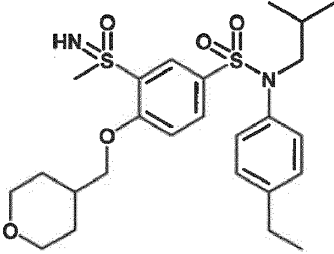
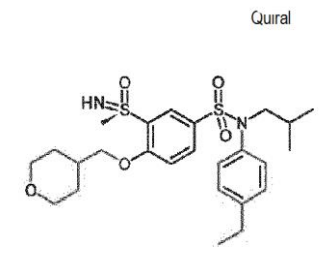
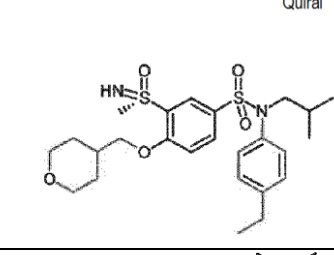
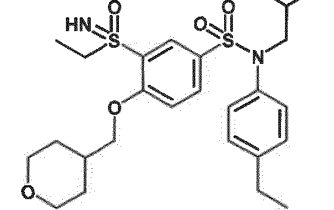
- R₁₀ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno; una función carbonilo (≡O), un grupo OR¹¹, un grupo hidroxialquilo de C₁-C₄, un grupo amino -NR¹¹R¹², un grupo -COR¹¹, un grupo -COOR¹¹, un grupo amido -CONR¹¹R¹², un grupo -SOR¹¹, un grupo -SO₂R¹¹, un grupo -NHCOR¹¹, un grupo -NHCOOR¹¹, un grupo -SO₂NR¹¹R¹² o un grupo ciano -CN,

20

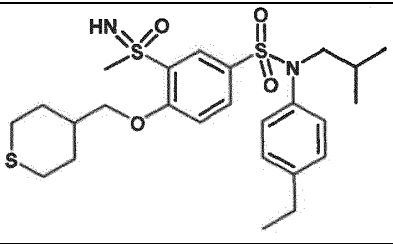
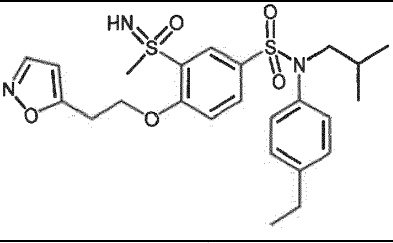
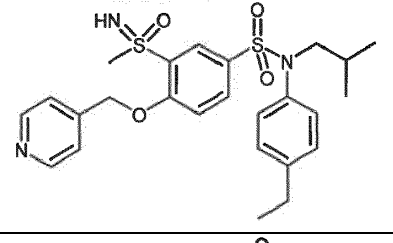
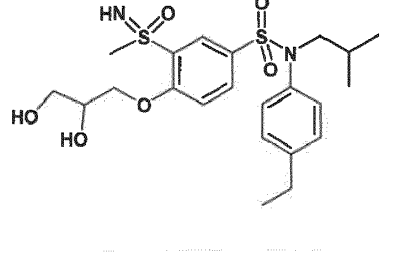
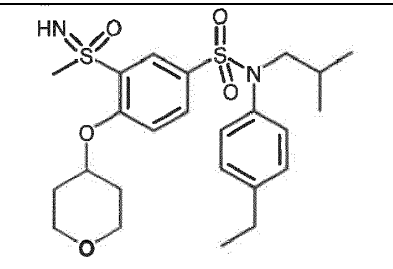
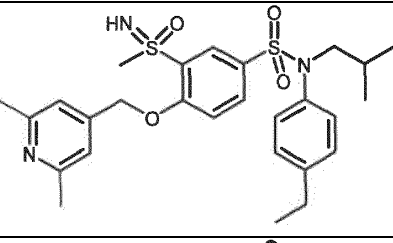
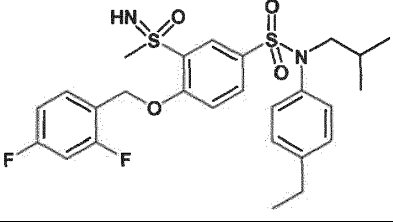
- R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, lineal o ramificado, de C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno

- m designa cero o un número entero que va de 1 a 3.

25 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se selecciona entre los siguientes compuestos así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, hidratos y/o sus solvatos:

	<p>(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ⁶-benzo[1,4]tiazina-7-sulfónico</p> <p>Compuesto 1</p>
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfinil-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-benceno- N-metil-sulfoximina</p> <p>Compuesto 2</p>
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 26</p>
<p>Quiral</p> 	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>compuesto 7 (enantiómero A)</p>
<p>Quiral</p> 	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>compuesto 8 (enantiómero B)</p>
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 18</p>

	<p>N-(4-etilfenil)-4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 30</p>
	<p>4-((3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benceno-sulfonamida Compuesto 31</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-((3-fluorooxetan-3-il)-metoxi)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 32</p>
	<p>4-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metil-sulfonimidoil)-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Compuesto 33</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((3-metil-oxetan-3-il)metoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 34</p>
	<p>4-(((1R,5S,6r)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 35</p>
	<p>4-((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metil-sulfonimidoil)fenoxi)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Compuesto 36</p>

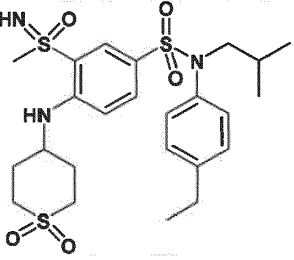
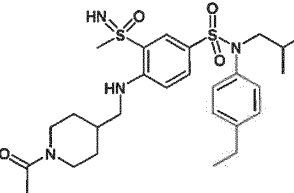
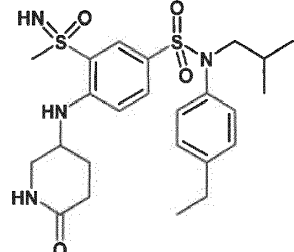
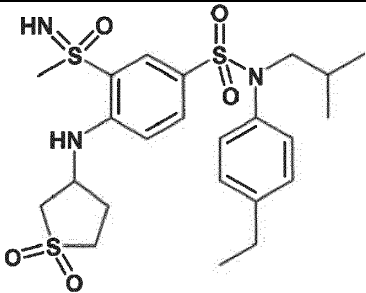
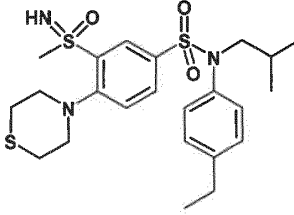
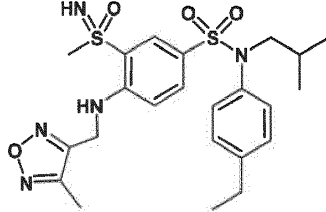
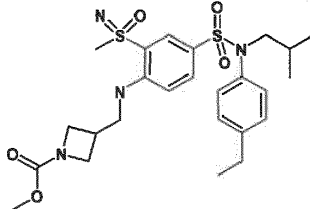
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 37</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(2-(isoxazol-5-il)etoxi)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 38</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 39</p>
	<p>4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 40</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 42</p>
	<p>4-((2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 43</p>
	<p>4-((2,4-difluorobencil)-oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 45</p>

	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 46</p>
	<p>4-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 47</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)oxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 48</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 49</p>
	<p>4-((1-acetilpiperidin-4-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 50</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)metoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 51</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 52</p>

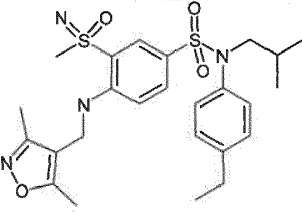
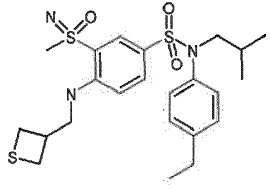
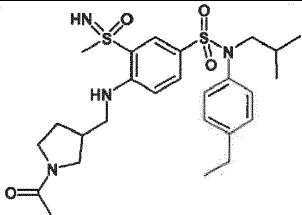
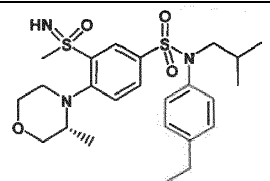
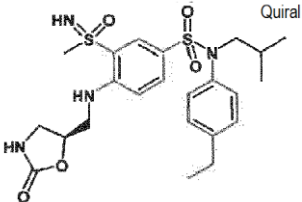
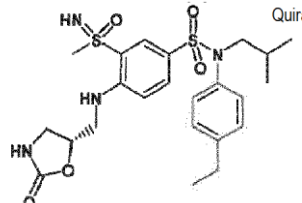
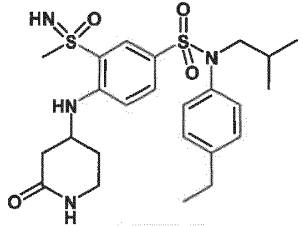
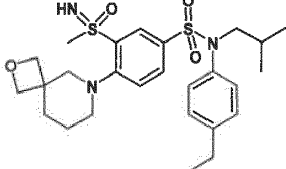
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 53</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 54</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 55</p>
	<p>4-(((1,1-dioxidotetrahidro-tiofen-3-il)-metil)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benceno-sulfonamida Compuesto 56</p>
	<p>4-(((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 57</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((6-oxopiperidin-3-il)-metil)-amino)benceno-sulfonamida Compuesto 58</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((5-oxopirrolidin-3-il)-metil)amino)benceno-sulfonamida Compuesto 59</p>

	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzenosulfonamida Compuesto 60</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-benzenosulfonamida Compuesto 61</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida Compuesto 62</p>
	<p>:4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-benzeno-sulfonamida Compuesto 63</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)amino)-benzenosulfonamida Compuesto 64</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-morfolinoetil)-benzenosulfonamida Compuesto 65</p>
	<p>(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-1λ6-benzo-[1,4]tiazina-6-sulfónico Compuesto 69</p>

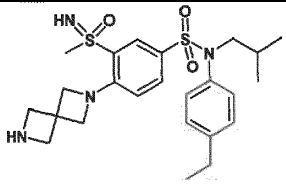
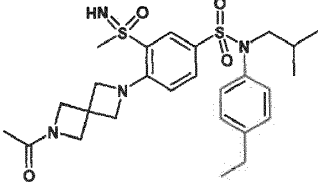
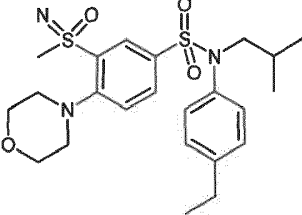
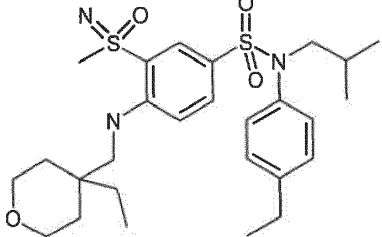
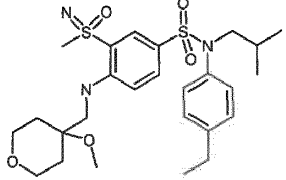
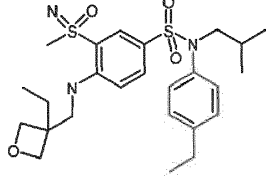
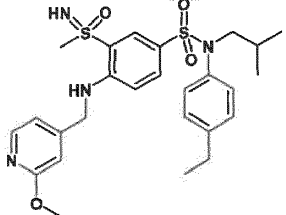
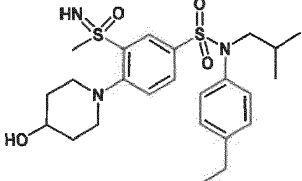
	<p>(4-Etil-fenil)-isobutil-amida del ácido 1-imino-1-oxo-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-1λ⁶-benzotiazol-6-sulfónico</p> <p>Compuesto 76</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((2-metoxi-piridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 77</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((2-metoxi-piridin-4-il)metoxi)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 78</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)-metoxi)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 79</p>
	<p>4-(4-cianofenoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 80</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 81</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(((2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 82</p>

	<p>4-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 83</p>
	<p>4-(((1-acetilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfon-imidoil)bencenosulfonamida Compuesto 84</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((6-oxopiperidin-3-il)-amino)bencenosulfonamida Compuesto 85</p>
	<p>4-((1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 86</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-tiomorfolinobenceno-sulfonamida Compuesto 87</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 88</p>
	<p>3-((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)amino)metilazetidina-1-carboxilato de metilo Compuesto 89</p>

	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metil-piridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 90</p>
	<p>4-(((1R,5S,6s)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 91</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 92</p>
	<p>4-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-amino)-carboxilato de metilo Compuesto 93</p>
	<p>3-(((4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)fenil)-amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo Compuesto 94</p>
	<p>4-(((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 95</p>
	<p>4-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((2-oxopiperidin-4-il)-metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 96</p>

	<p>4-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 97</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((tietan-3-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 99</p>
	<p>4-(((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 100</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-((R)-3-metilmorfolino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 103</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((R)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 105</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((S)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)amino)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 106</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((2-oxopiperidin-4-il)amino)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 107</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro [3 .5]nonan-6-il)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 109</p>

	<p>6-(4-(N-(4-etilfenil)-N-isobutil-sulfamoil)-2-(S-metilsulfonimidoil)-fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc butilo</p> <p>Compuesto 110</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 111</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 112</p>
	<p>4-(2,2-dioxido-2-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 113</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 114</p>
	<p>4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 115</p>
	<p>4-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 117</p>
	<p>4-(((2H-tetrazol-5-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benzenosulfonamida</p> <p>Compuesto 118</p>

	- (4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)bencenosulfonamida Compuesto 121
	4-(6-acetil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 122
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-morfolinobencenosulfonamida Compuesto 123
	N-(4-etilfenil)-4-(((4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 124
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((4-metoxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 125
	4-(((3-etiloxetan-3-il)metil)amino)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 126
	N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(((2-metoxi-piridin-4-il)metil)amino)-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 127
	N-(4-etilfenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 128

	<p>N-(4-etilfenil)-4-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 129</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 130</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida Compuesto 131</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((3-(pirrolidin-1-il)oxetan-3-il)metil)amino)bencenosulfonamida Compuesto 132</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((pirimidin-4-ilmetil)-amino)bencenosulfonamida Compuesto 133</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(1,4-oxazepan-4-il)bencenosulfonamida Compuesto 137</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(piperazin-1-il)bencenosulfonamida Compuesto 140</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 141</p>

	<p>N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida Compuesto 142</p>
	<p>N-isopropil-N-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida Compuesto 143</p>

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se selecciona entre los siguientes compuestos:

	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 26</p>
<p>enantiómero A</p>	<p>enantiómero A del compuesto 7</p>
	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-etano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 18</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida Compuesto 30</p>
	<p>4-((3-oxabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)benceno-sulfonamida Compuesto 31</p>

	<p>4-(((1R,5S,6R)-3-oxabicyclo-[3.1.0]hexan-6-yl)metoxi)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 35</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 37</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 52</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-4-(metil-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(S-metilsulfonimidoil)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 53</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 55</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((3-hidroxiciclobutil)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 61</p>
	<p>N-(4-etilfenil)-4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)bencenosulfonamida</p> <p>Compuesto 62</p>
	<p>:4-(4-acetilpiperazin-1-il)-N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-benceno-sulfonamida</p> <p>Compuesto 63</p>

	<p>N-(4-etilfenil)-N-isobutil-3-(S-metil-sulfonimidoil)-4-((piridin-4-ilmetil)amino)-bencenosulfonamida Compuesto 64</p>
--	--

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se selecciona entre los siguientes compuestos:

	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida Compuesto 26</p>
<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida compuesto 7 (enantiómero A)</p>
<p style="text-align: center;">Quiral</p>	<p>N-(4-etil-fenil)-N-isobutil-3-metano-sulfoximin-4-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-bencenosulfonamida compuesto 8 (enantiómero B)</p>
	<p>N-(2,4-dimetilfenil)-N-isobutil-3-(S-metilsulfonimidoil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida Compuesto 142</p>

- 5 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su utilización como medicamento.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t.
9. Compuesto para su utilización según la reivindicación 8, en el tratamiento del acné.
10. Compuesto para su utilización según la reivindicación 8, en el tratamiento de la psoriasis.
- 10 11. Composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su utilización para el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o enfermedades autoinmunitarias mediadas por el receptor ROR γ t, concretamente acné, dermatitis atópica y/o psoriasis.