

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 490**

51 Int. Cl.:

C07D 309/06 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07C 311/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2015** **PCT/SE2015/051262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016** **WO16085392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2015** **E 15862932 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019** **EP 3224253**

54 Título: **Derivados de bis(sulfonamida) y su uso como inhibidores de mPGES**

30 Prioridad:

27.11.2014 SE 1451436

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

09.06.2020

73 Titular/es:

GESYNTA PHARMA AB (100.0%)

Fogdevreten 2

171 65 Solna , SE

72 Inventor/es:

SÖDERMAN, PETER;

SVENSSON, MATS A;

KERS, ANNIKA;

ÖHBERG, LISELOTT;

HÖGDIN, KATHARINA;

HETTMAN, ANDREAS;

HALLBERG, JESPER;

EK, MARIA;

BYLUND, JOHAN y

NORD, JOHAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 765 490 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 bis(sulfonamida) y su uso como inhibidores de mPGES

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de bis(sulfonamida) y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a su uso como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en los que la modulación de la actividad de prostaglandina E sintasa-1 microsómica es beneficiosa, como el dolor, inflamación y cáncer.

Antecedentes

- 10 La modulación del metabolismo de la prostaglandina está en el centro de las terapias antiinflamatorias actuales. Los NSAID y los inhibidores de la COX-2 bloquean la actividad de las ciclooxigenasas y su capacidad para convertir el ácido araquidónico en prostaglandina H₂ (PGH₂). La PGH₂ puede ser metabolizada posteriormente por las prostaglandina sintasas terminales a las PG biológicamente activas correspondientes, a saber, PGI₂, tromboxano (Tx) A₂, PGD₂, PGF₂α y PGE₂. Una combinación de enfoques farmacológicos, genéticos y de anticuerpos
- 15 neutralizantes demuestra la importancia de PGE₂ en la inflamación. La conversión de PGH₂ a PGE₂ por las prostaglandina E sintasas (PGES) puede representar un paso fundamental en la propagación de estímulos inflamatorios.

- 20 La prostaglandina E sintasa-1 microsómica (mPGES-1) es una PGES inducible después de la exposición a estímulos proinflamatorios. La mPGES-1 se induce en la periferia y en el SNC por inflamación y, por lo tanto, representa una diana para los trastornos inflamatorios agudos y crónicos.

El PGE₂ es uno de los principales procesos inflamatorios prostanoideos. El prostanoide se produce a partir del ácido araquidónico liberado por fosfolipasas (PLA). El ácido araquidónico se transforma por la acción de la prostaglandina H sintasa (PGH sintasa, ciclooxigenasa) en PGH₂, que es un sustrato para mPGES-1, que es la enzima terminal que transforma la PGH₂ en la PGE₂ proinflamatoria.

- 25 Los NSAID reducen la PGE₂ al inhibir la ciclooxigenasa, pero al mismo tiempo reducen otros prostanoideos, produciendo efectos secundarios tales como ulceraciones en el tracto gastrointestinal. La inhibición de mPGES-1 produce un efecto similar en la producción de PGE₂ sin afectar la formación de otros prostanoideos y, por lo tanto, un perfil más favorable.

- 30 Al bloquear la formación de PGE₂ en modelos animales de dolor inflamatorio, se ha demostrado una respuesta reducida de inflamación, dolor y fiebre (véase, por ejemplo, Kojima et al., The Journal of Immunology 2008, 180(12): 8361-8368; Xu et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326(3): 754-763).

- 35 La osteoartritis es una inflamación de una o más articulaciones, causada por la pérdida de cartílago que conduce a la pérdida de agua, mientras que la artritis reumatoide se considera de origen autoinmune. En varios modelos de artritis, la inhibición de mPGES-1 conduce a una reducción de la inflamación y/o dolor (Kojima et al., Fundamental & Clinical Pharmacology 2005, 19(3): 255-261).

En el aneurisma aórtico abdominal, la inflamación conduce a la degradación del tejido conectivo y a la apoptosis del músculo liso que finalmente conduce a la dilatación y rotura aórtica. En animales que carecen de mPGES-1, se ha demostrado una progresión de la enfermedad y una gravedad de la enfermedad más lentas (véase, por ejemplo, Wang et al., Circulation 2008, 117(10): 1302-1309).

- 40 Varias líneas de evidencia indican que la PGE₂ está implicada en el crecimiento maligno. La PGE₂ facilita la progresión tumoral de muchos tipos diferentes de cánceres, mediante la estimulación de la proliferación celular y la angiogénesis y mediante la modulación de la inmunosupresión (véase, por ejemplo, Menter et al., International Journal of Cell Biology 2012; Nakanishi et al., Biochimie 2010, 92(6): 660-664; Kamata et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 2010, 64(6): 409-416; Beales et al., Int. J. Cancer 2010, 126(9): 2247-2255). En apoyo de un
- 45 papel para PGE₂ en la carcinogénesis, la eliminación genética de mPGES-1 en ratones suprime la tumorigénesis intestinal (Nakanishi et al., Cancer Research 2008, 68(9): 3251-3259), hepatocarcinogénesis (Lu et al., Oncogene 2012, 31(7): 842-857) y cáncer de hueso (Isono et al., Life Sciences 2011, 88(15-16): 693-700). En el hombre, la mPGES-1 también está sobreexpresada en cánceres como cáncer colorrectal (véase, por ejemplo, Schröder et al., Journal of Lipid Research 2006, 47(5): 1071-80) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLS) (Wang et al., Annals of Surgical Oncology 2006, 13(9): 1224-1234).
- 50

La miositis es un trastorno muscular crónico caracterizado por debilidad muscular y fatiga. Las citoquinas proinflamatorias y los prostanoideos han sido implicadas en el desarrollo de miositis. En el tejido muscular esquelético de pacientes que padecen miositis, se ha demostrado un aumento de las ciclooxigenasas y mPGES-1, lo que implica que mPGES-1 es una diana para el tratamiento de esta afección (véase, por ejemplo, Korotkova et al., Annals of the Rheumatic Diseases 2008, 67(11): 1596-1602).

En la aterosclerosis, la inflamación de la vasculatura conduce a la formación de ateroma que eventualmente puede avanzar hasta infarto. En pacientes con aterosclerosis carotídea, se ha encontrado un aumento de mPGES-1 en regiones de placa (Gómez-Hernández et al., Atherosclerosis 2006, 187(1): 139-149). En un modelo animal de aterosclerosis, se encontró que los ratones que carecían del receptor mPGES-1 mostraban una aterogénesis retardada y una reducción concomitante en las células espumosas derivadas de macrófagos junto con un aumento en las células del músculo liso vascular (véase, por ejemplo, Wang et al., Proceedings of National Academy of Sciences 2006, 103(39): 14507-14512) e hiperplasia neointima reducida (Wang et al. Circulation 2011, 123(6): 631-639).

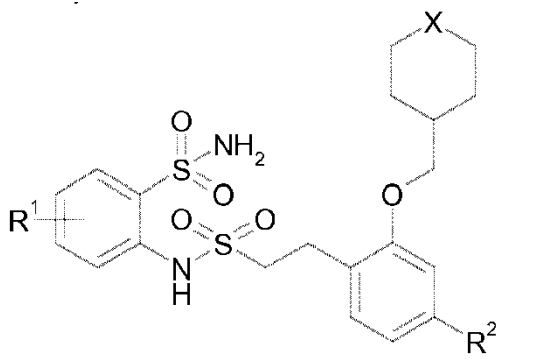
La PGE-2, producida a través de mPGES-1, ejerce un control de la frecuencia de apnea y los ratones con bloqueo de mPGES-1 muestran una sensibilidad reducida a la anoxia inducida por IL-1 (Hofstetter et al., Proceedings of National Academy of Sciences 2007, 104(23), 9894-9899).

La inflamación es parte de la patología de Alzheimer, y los niveles de mPGES-1 son más altos en el tejido neuronal de pacientes con AD (Chaudhry et al., Alzheimer's & Dementia 2008, 4(1): 6-13). Se han sugerido compuestos de bis(sulfonamida) que son útiles para el tratamiento del dolor y las enfermedades inflamatorias, en WO2007/042817, WO2008/129276, WO2008/129288, WO2009/064250, WO2009/064251, WO2009/082347 y WO2010/132016.

Todavía existe la necesidad de compuestos que tengan una potencia mejorada y una selectividad mejorada para PGE2. Existe la necesidad de compuestos con efectos secundarios reducidos, tales como toxicidad gastrointestinal y renal.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en la que:

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es H, halógeno, alquilo C₁-₄, fluoroalquilo C₁-₄ o -C≡C-R³;

R³ es H, alquilo C₁-₄, cicloalquilo C₃-₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-₄, halógeno, alcoxi C₁-₄ y ciano;

X es CH₂, CHF, CF₂, O, S, SO, SO₂, NH o NR⁴; y

R⁴ es alquilo C₁-₄.

Los nuevos compuestos de bis(sulfonamida) son inhibidores selectivos de la enzima microsómico prostaglandina E sintasa-1. Se cree que los compuestos tienen una potencia y selectividad mejoradas al inhibir selectivamente la PGE2 proinflamatoria. Se cree que los compuestos de la invención tendrían un potencial reducido de efectos secundarios asociados con la inhibición de otras prostaglandinas en comparación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos convencionales. Se cree que los compuestos de la invención tienen una toxicidad gastrointestinal y renal reducida.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o -C≡C-R³;

R³ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄;

5 X es CH₂, CHF, CF₂, O, S, SO, SO₂, NH o NR⁴; y

R⁴ es alquilo C₁₋₄.

Una realización adicional se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

10 R³ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄; y

X es CH₂, CF₂ u O.

Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H o -CH₂OH;

15 R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

R³ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₄; y

X es CF₂ u O.

Otra realización más se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

20 R¹ es H o -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

X es CF₂ u O.

25 Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

R₃ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

30 X es O.

Otra realización más se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

35 R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

X es O.

Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es H;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

5 X es CF₂.

Otra realización más se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

10 R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

X es CF₂ u O.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en el que

R¹ es -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

15 R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

X es O.

La selectividad y/o potencia puede mejorarse mediante compuestos de fórmula (I), por lo que los sustituyentes en R¹ y X son relativamente cortos.

20 Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en donde R¹ es -CH₂OH. Compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es -CH₂OH tienen buenas propiedades de unión.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), en donde R² es cloro. Los compuestos de fórmula (I), en donde R² es cloro tienen buenas propiedades de unión.

25 Una realización adicional se refiere al compuesto de fórmula (I), en la que X es O. Los compuestos de fórmula (I), por lo que X es O tienen buenas propiedades de unión.

La invención también se refiere a uno cualquiera de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, seleccionados de

2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

30 2-[(2-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-cloro-2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-4-metilfenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

35 2-[(2-[2-[(4,4-Difluorociclohexil)metoxi]-4-fluorofenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-(feniletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-(ciclopentiletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil] amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-(ciclopropiletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil] amino] bencenosulfonamida,

2-[[{2-[4-(ciclobutiletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(3-metilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-[(4-metilfenil)etil]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(3,3-dimetilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]bencenosulfonamida,
 5 2-[[{2-[4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida, y
 2-[[{2-[4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida.

Estos compuestos se encuentran dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I). Debe entenderse que esta lista de compuestos está incluida en la expresión "compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", como se usa en realizaciones relacionadas con usos, composiciones farmacéuticas o procesos, a menos que se especifique lo contrario.

La invención también se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en terapia. En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en la que la modulación de la actividad microsómico de prostaglandina E sintasa-1 es beneficiosa, como dolor, cáncer, inflamación, apnea, muerte súbita infantil (SID), aterosclerosis, aneurisma, hipertermia, miositis, enfermedad de Alzheimer, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular o demencia. Una realización se refiere a un uso del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en terapia.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor.

Una realización adicional se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en prevención y/o tratamiento de dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo o dolor neuropático. Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor nociceptivo. En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de dolor inflamatorio, dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en prevención y/o tratamiento de cáncer. Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento de cáncer de hueso, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas o neoplasias benignas o malignas.

Otra realización se refiere a un uso del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la inflamación.

Una realización adicional se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento de apnea, muerte súbita infantil (SID), aterosclerosis, aneurisma, hipertermia, miositis, enfermedad de Alzheimer o artritis.

Otra realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en prevención y/o tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide.

Una realización se refiere al compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, para su uso en la prevención y/o tratamiento de accidente cerebrovascular o demencia.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica, como se definió anteriormente, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o vehículo.

Una realización se refiere a un uso de la composición farmacéutica, como se definió anteriormente, en terapia, o para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en la que la modulación de la actividad microsómica de la prostaglandina E sintasa-1. Ejemplos de tales enfermedades, trastornos o afecciones se mencionan más arriba.

- 5 La invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en la que la modulación de la actividad de prostaglandina E sintasa-1 microsómica es beneficiosa. Ejemplos de tales enfermedades, trastornos o afecciones se mencionan más arriba.

- 10 El tratamiento de la patología relacionada con la actividad de prostaglandina E sintasa-1 microsómica definida en el presente documento puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, un tratamiento conjunto con terapia convencional de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad referidas aquí. Dicha terapia convencional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes: inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de mejora de las funciones cognitivas y /o de la memoria, o agentes antipsicóticos atípicos. Los agentes de mejora de las funciones cognitivas, los agentes potenciadores de la memoria y los inhibidores de acetilcolina esterasa incluyen onepezil (ARICEPT), galantamina (REMINYL o RAZADYNE), rivastigmina (EXELON), tacrina (COGNEX) y memantina (NAMENDA, AXURA o EBIXA). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen Olanzapina (comercializada como ZYPREXA), Aripiprazol (comercializado como ABILIFY), Risperidona (comercializada como RISPERDAL), Quetiapina (comercializada como SEROQUEL), Clozapina (comercializada como CLOZARIL), Ziprasidona (comercializada como GEODON) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializada como SYMBYAX).

Este tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención.

- 25 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 30 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de mejora de las funciones cognitivas, agentes de mejora de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos, y (iii) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 35 En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en onepezil (ARICEPT), galantamina (REMINYL o RAZADYNE), rivastigmina (EXELON), tacrina (COGNEX) y memantina (NAMENDA, AXURA o EBIXA). Los agentes antipsicóticos atípicos incluyen Olanzapina (comercializada como ZYPREXA), Aripiprazol (comercializado como ABILIFY), Risperidona (comercializada como RISPERDAL), Quetiapina (comercializada como SEROQUEL), Clozapina (comercializada como CLOZARIL), Ziprasidona (comercializada como GEODON) y Olanzapina/Fluoxetina (comercializado como SYMBYAX), y (iii) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 40 La quimioterapia o terapia convencional adicional puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes:

(i) antidepresivos tales como agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteón, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tisonoxetina, tranilcipromafina, trazodona, trimipramina y venlafaxina.

- 45 (ii) antipsicóticos atípicos como la quetiapina.

(iii) antipsicóticos como amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclon, suriclone, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina y ziprasidona.

- 50 (iv) ansiolíticos como alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam,

lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam.

(v) anticonvulsivos como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lacosamida, lamotrogina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, rufinamida, topiramato, valproato, vigabatrina y zonisamida.

(vi) Terapias para Alzheimer como donepezil, memantina, rivastigmina, galantamina y tacrina.

(vii) Terapias para Parkinson como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP como Tasmar, inhibidores A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores del óxido nítrico sintasa neuronal.

(viii) terapias para la migraña como almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pizotifeno, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán y zomitriptán.

(ix) terapias para accidentes cerebrovasculares como abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, clopidogrel, eptifibatida, minociclina y traxoprodilo.

(x) terapias para incontinencia urinaria como darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina y tolterodina.

(xi) terapias para dolor neuropático que incluyen, por ejemplo, lidocaína y capsaicina, y anticonvulsivos como gabapentina y pregabalina, y antidepresivos como duloxetina, venlafaxina, amitriptilina y klomipramina.

(xii) terapias para el dolor nociceptivo como el paracetamol; AINE como diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, nabumeton, meloxicam y piroxicam; coxib como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib; y opioides como la morfina, oxicodona, buprenorfina y tramadol.

(xiii) terapias contra el insomnio, como agomelatina, alobarbitál, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbitál, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxicina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon y zolpidem.

(xiv) estabilizadores del estado de ánimo como carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamilo.

Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito aquí y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación descrita en la referencia de publicación.

Descripción detallada de la invención

Las definiciones establecidas en esta solicitud están destinadas a aclarar los términos utilizados en esta solicitud. La expresión "el presente documento" significa la solicitud completa.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁₋₄", usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo C₁₋₄ incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y tert-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi C₁₋₄", usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical alquilo C₁₋₄, que está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "fluoroalquilo C₁₋₄", usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, que tienen al menos un sustituyente flúor y que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de fluoroalquilo C₁₋₄ incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, fluoropropilo, difluoropropilo, trifluoropropilo, fluorobutilo, difluorobutilo y trifluorobutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C₃₋₇", usado solo o como sufijo o prefijo, denota un grupo alquilo saturado cíclico que tiene un tamaño de anillo de 3 a 7 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo", usado solo o como sufijo o prefijo, pretende incluir bromo, cloro, flúor o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre.

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, la frase "grupo protector" significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivo frente a transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, sililéteres de alcoholes y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de los grupos protectores ha sido ampliamente revisado (véase, por ejemplo, Jarowicki, K.; Kocienski, P. Perkin Trans. 1, 2001, número 18, p. 2109).

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a formas de los compuestos descritos, en donde el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Puede existir una variedad de compuestos en la presente invención en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención tiene en cuenta todos estos compuestos, incluidos los tautómeros, los enantiómeros R- y S-, los diastereómeros, los isómeros (D), los isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, como cubiertos dentro del ámbito de esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como sus mezclas, están destinados a ser incluidos en esta invención. Los compuestos aquí descritos pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, por ejemplo por resolución de formas racémicas, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o síntesis usando reactivos ópticamente activos. Cuando se requiere, la separación del material racémico se puede lograr mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas se incluyan en el ámbito de la invención, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Como se usa en el presente documento, "tautómero" significa otros isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol ocurre cuando el compuesto resultante tiene las propiedades tanto de una cetona como de un alcohol insaturado.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuestos o sales farmacéuticamente aceptables" incluye hidratos y solvatos de los mismos.

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden ser compuestos marcados isotópicamente (o "radiomarcados"). En ese caso, uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, que se presenta de forma natural). Ejemplos de isótopos adecuados que pueden incorporarse incluyen ^2H (también escrito como "D" para deuterio), ^3H (también escrito como "T" para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se use dependerá de la aplicación específica de ese derivado radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado in vitro del receptor y los ensayos

de competición, con frecuencia son útiles los compuestos que incorporan ^3H o ^{14}C . Para las aplicaciones de radioimágenes ^{11}C o ^{18}F son con frecuencia útiles. En algunas realizaciones, el radionúclido es ^3H . En algunas realizaciones, el radionúclido es ^{14}C . En algunas realizaciones, el radionúclido es ^{11}C . Y en algunas realizaciones, el radionúclido es ^{18}F .

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, bucal, vaginal, rectal, inhalación, insuflación, sublingual, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, por vía intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

La dosis óptima y la frecuencia de administración dependerán de la afección particular que se esté tratando y de su gravedad; la edad, el sexo, el tamaño y el peso, la dieta y el estado físico general del paciente en particular; otro medicamento que el paciente pueda estar tomando; la ruta de administración; la formulación y varios otros factores conocidos por los médicos y otros expertos en la materia.

La cantidad del compuesto que se va a administrar variará según el paciente que está siendo tratado y variará de aproximadamente 100 ng/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis a partir de esta divulgación y el conocimiento en la técnica. Por lo tanto, el experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad de compuestos y aditivos opcionales, vehículos y/o portadores en las composiciones y que se vayan a administrar en los procedimientos de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios.

- 20 Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes desintegrantes de tabletas; también puede ser un material encapsulante.

Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos mediante los procesos descritos a continuación. A lo largo de la siguiente descripción de tales procesos se entiende que, cuando sea apropiado, se agregarán grupos protectores adecuados, y posteriormente se eliminarán de los diversos reactivos e intermedios de una manera que sea entendida fácilmente por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos convencionales para usar tales grupos protectores, así como ejemplos de grupos protectores adecuados, se describen, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis the T.W. Greene, P.G.M Wutz, 3ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999.

Procedimientos generales

35 Todos los disolventes utilizados fueron de calidad analítica y para las reacciones se utilizaron habitualmente disolventes anhidros disponibles en el mercado. Los materiales de partida utilizados estaban disponibles en fuentes comerciales, o fueron preparados según los procedimientos de la literatura. La temperatura ambiente se refiere a 20-25 °C. Las composiciones de mezclas de disolventes se dan como porcentajes en volumen o relaciones en volumen.

El calentamiento por microondas se realizó en una cavidad de microondas Biotage Creator, Initiator o Smith Synthesizer Single-mode que produce irradiación continua a 2450 MHz. Se entiende que se pueden usar microondas (MW) para el calentamiento de mezclas de reacción.

40 La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas Merck TLC (gel de sílice 60 F₂₅₄) y las manchas se visualizaron con UV. La cromatografía en columna instantánea de fase directa ("cromatografía instantánea") se realizó manualmente en gel de sílice Merck 60 (0,040-0,063 mm), o automáticamente usando un sistema ISCO Combiflash® Companion™ usando columnas instantáneas de fase normal RediSep™ usando el sistema de solvente indicado. La separación de fases se realizó opcionalmente en un separador de fases Isolute®.

RMN

45 Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN de 400-600 MHz equipado con una sonda de configuración adecuada. Los espectros se registraron a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo y arriba desde TMS (0,00 ppm). Las siguientes señales de referencia se usaron en ^1H -RMN: TMS δ 0,00, o la señal de solvente residual de DMSO- d_6 δ 2,49, CD_3OD δ 3,30, acetona- d_6 2,04 o CDCl_3 δ 7,25 (a menos que se indique lo contrario). Las multiplicidades de resonancia se denotan como s, d, t, q, m, br y app para singlete, doblete, triplete, cuarteto, multiplete, amplio y aparente, respectivamente. En algunos casos solo se presentan las señales de diagnóstico.

Análisis por HPLC, HPLCMS y LCMS:

- La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase inversa (RP). Se aplicó un gradiente lineal utilizando, por ejemplo, la fase móvil A (NH₄OAC 10 mM en CH₃OH al 5 % o CH₃CN al 5 % (ac.), o NH₃ al 0,1 % (ac.) o ácido fórmico al 0,1 % (ac.)) y B (CH₃OH o CH₃CN). Los análisis de espectrometría de masas (MS) se realizaron en modo de iones positivos y/o negativos utilizando ionización por electroaspersión (ESI+/-) y/o ionización química a presión atmosférica (APCI+/-).

Análisis por GCFID y GCMS:

- La cromatografía de gases (GC) se realizó en un GC equipado con un espectrómetro de masas (MS) o un detector de ionización de llama (FID). La fuente de iones de MS era un impacto de electrones (EI) o una ionización química (CI, gas reactivo metano). Para la separación, se usó una columna capilar, por ejemplo, DB-5MS, (J&W Scientific). Se aplicó un gradiente de temperatura lineal.

Cromatografía preparativa:

- La cromatografía preparativa se realizó en un sistema Waters FractionLynx con un colector de fracciones automático combinado de muestreador automático (Waters 2767), bomba de gradiente (Waters 2525), interruptor de columna (Waters CFO) y PDA (Waters 2996). Columna; XBridge® Prep C8 10 µm OBD™ 19 x 300 mm, con columna de protección; Cartucho XTerra® Prep MS C8 10 µm 19 x 10 mm. Se aplicó un gradiente de A (95 % 0,1 M NH₄OAC en agua MilliQ y 5 % MeCN) en B (100 % MeCN) o un gradiente de A (95 % 0,1 M NH₄OAC en agua MilliQ y 5 % MeOH), A (0,2 % NH₃ en agua MilliQ) o A (ácido fórmico al 0,2 % en agua MilliQ) en B (MeOH al 100 %) para la separación por LC a una velocidad de flujo de 20 ml/min.
- La cromatografía quiral preparativa para la separación de isómeros se realizó, por ejemplo, en un sistema LaPrep® usando la columna especificada y el sistema de fase móvil.

Análisis por SFC:

La cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) se realizó en una columna de fase lineal. Se aplicó un flujo isocrático utilizando la fase móvil A (CO₂) y, por ejemplo, la fase móvil B (MeOH, EtOH o IPA).

Análisis por HPLC de fase directa:

La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) se realizó en una columna de fase lineal. Se aplicó un gradiente lineal o flujo isocrático utilizando, por ejemplo, la fase móvil A (heptano) y B (EtOH o IPA).

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS):

- Para mediciones de masas precisas, la HRMS se realizó en un espectrómetro de masas Waters Synapt-G2 equipado con una fuente LockSpray y conectado a un sistema Acquity UPLC con un detector PDA y una columna Acquity UPLC BEH C18. La masa medida confirmó la composición elemental en el intervalo de 3 ppm.

Abreviaturas

- | | |
|---------|---|
| CAN | acetonitrilo |
| Aq | acuoso |
| 35 Atm | presión atmosférica |
| Boc | t-butoxicarbonilo |
| Bórax | tetraborato de sodio o borato de sodio o tetraborato de sodio |
| Cbz | benciloxycarbonilo |
| CDI | 1,1'-carbonildiimidazol |
| 40 Dbz | dibencilidenacetona |
| DCM | diclorometano |
| DEA | dietilamina |
| DIBAL-H | hidruro de diisobutilaluminio |

	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
5	DMSO	dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
10	eq. o equiv.	equivalente
	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA	isopropanol
	LCMS	cromatografía líquida espectrometría de masas
15	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeOH	metanol
	Min	minuto(s)
	MS	espectrometría de masas
	MW	microonda(s)
20	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ox	oxidación
	Psi	libras por pulgada cuadrada
	quant.	cuantitativa
25	RCM	metátesis de cierre de anillos.
	t.	temperatura ambiente, i.e. entre 16 y 25 °C Celsius
	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMEDA	tetrametiletenediamina
	UPLC	cromatografía líquida de ultrarrendimiento
	2-Me	THF 2-metil tetrahidrofurano
35	<u>Nombres de los compuestos:</u>	

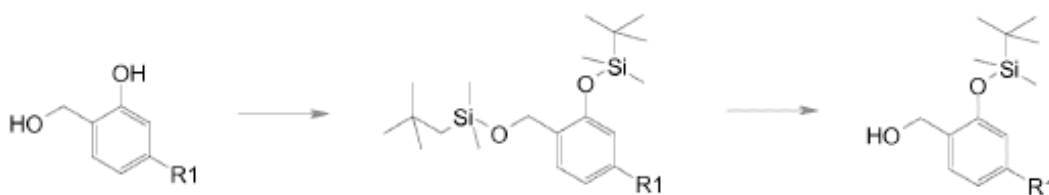
Los compuestos han sido nombrados utilizando CambridgeSoft MedChem ELN v2,2 o ACD/Name, versión 10,0 o 10,06, o versión 12,01, software de Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canadá, www.acdlabs.com, o Lexichem, versión 1,9, software de OpenEye.

Procedimientos generales

5



Esquema 1

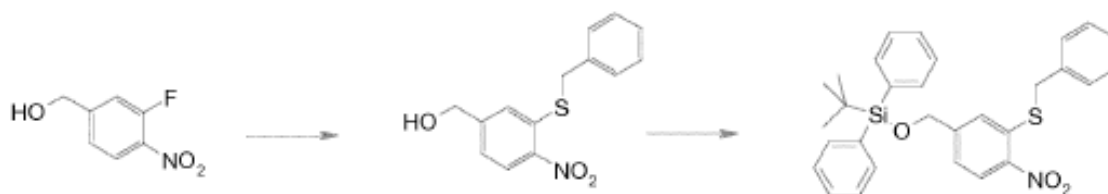


Esquema 2

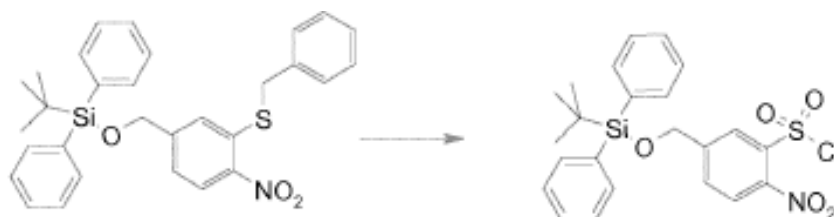


10

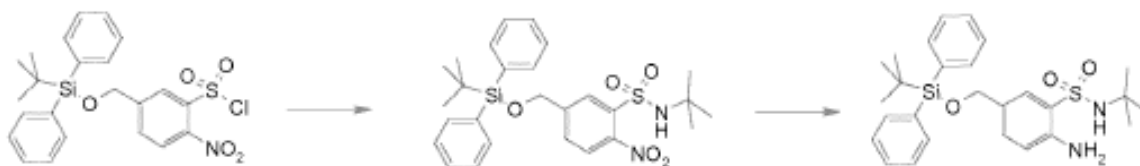
Esquema 3



Esquema 4

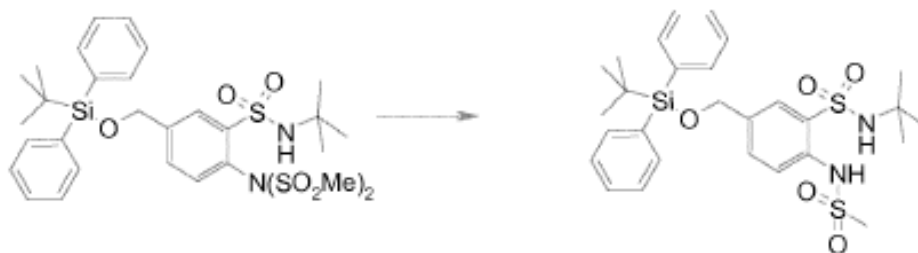


Esquema 5

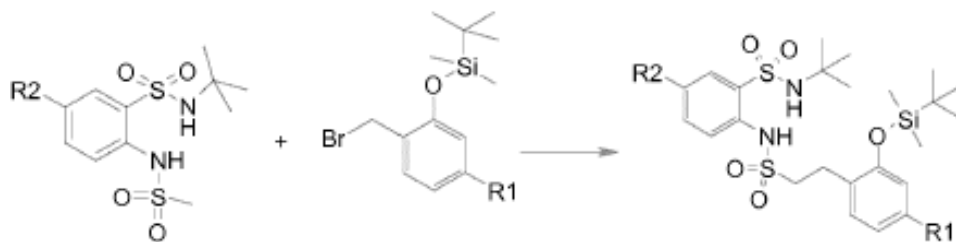


15

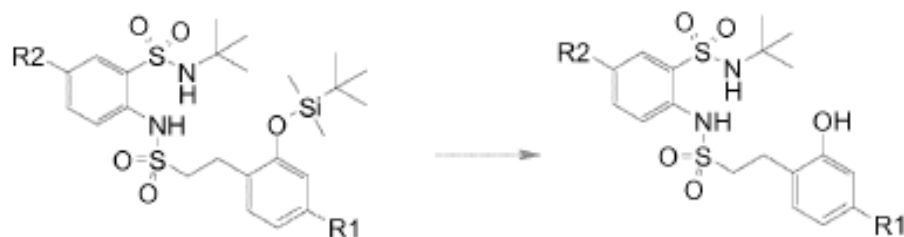
Esquema 6



Esquema 7

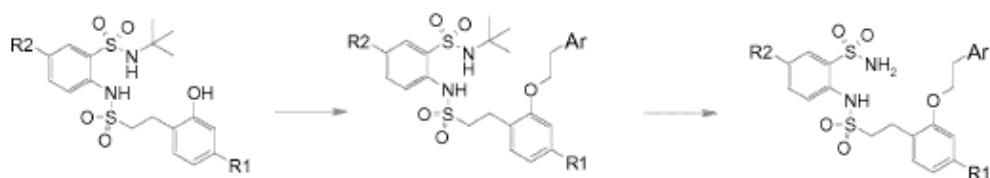


Esquema 8



5

Esquema 9



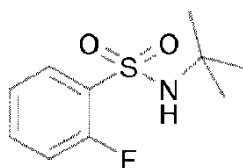
Esquema 10

Ejemplos

10 A continuación, sigue una serie de ejemplos no limitantes de compuestos de la invención.

Intermedio 1

N-tert-butil-2-fluorobencenosulfonamida

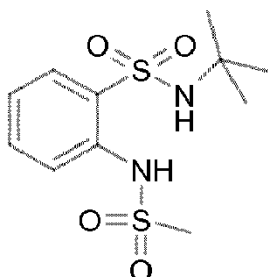


15 Se añadió gota a gota tert-butilamina (0,99 ml, 9,42 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (0,50 ml, 3,78 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para producir 0,86 g (rendimiento del 99 %) del compuesto del título.

^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 1,11 (s, 9 H); MS (ES $^-$) m/z 230 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 2

N-tert-butil-2-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida



5

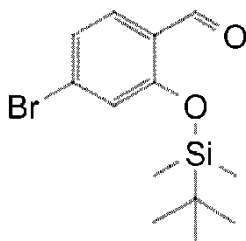
Se calentó una mezcla de N-tert-butil-2-fluorobencenosulfonamida (18 g, 78,01 mmol), metanosulfonamida (11,23 g, 118,10 mmol) y carbonato de potasio (16,28 g, 117,80 mmol) en sulfolano (70 ml) a 150 °C durante 72 h.

Se añadió agua y el sólido resultante se eliminó por filtración. La fase acuosa se neutralizó (pH~7,5) con ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, agua/salmuera (1:1) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 60 % en heptano proporcionó 17,22 g (72 % de rendimiento del compuesto del título). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,11 (s, 9 H) 3,17 (s, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H); MS (ES $^-$) m/z 305 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10

Intermedio 3

15 4-bromo-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]benzaldehído



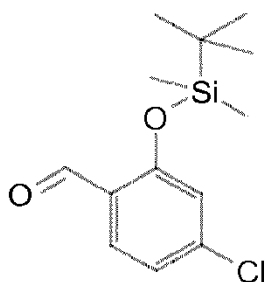
Una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (20,40 g, 101,49 mmol) e imidazol (6,99 g, 102,68 mmol) disueltos en N,N-dimetilformamida anhidra (150 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió t-butildimetilclorosilano (18,57 ml, 102,24 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente al agotarse el baño de hielo.

20 La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto se mantuvo al vacío durante la noche, lo que dio 32,7 g del compuesto del título, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,28 - 0,30 (m, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,34 (dd, $J=8,35$, 1,42 Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

25

Intermedio 4

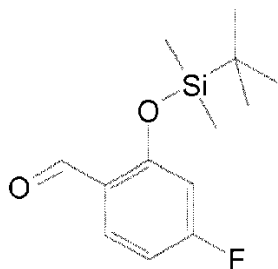
2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-clorobenzaldehído



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 3 a partir de 4-cloro-2-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 6,39 mmol), imidazol (0,652 g, 9,58 mmol) y tert-butildimetilclorosilano (1,43 ml, 7,66 mmol) en DMF (15 ml). La agitación durante 72 h a temperatura ambiente seguida de la concentración de la mezcla de reacción y la purificación por cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 25 % en heptano dio 1,1 g (rendimiento del 64 %) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,26 - 0,38 (m, 6 H) 1,03 (s, 10 H) 6,89 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,76 (d, 1 H) 10,39 (s, 1 H).

Intermedio 5

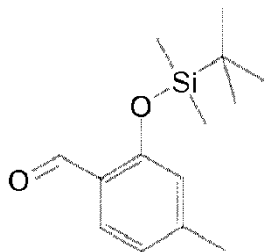
2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluorobenzaldehído



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 3 a partir de 4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5 g, 19,66 mmol), tert-butilclorodimetilsilano (3,26 g, 21,62 mmol) y 1H-imidazol (3,35 g, 49,14 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se disolvió en agua y fue acidificada usando HCl acuoso (2 M) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar 3,77 g (58 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,26 - 0,36 (m, 6 H) 0,97 - 1,08 (m, 9 H) 6,58 (dd, $J=10,25$, 2,36 Hz, 1 H) 6,76 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=8,67$, 7,09 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H); MS (ES⁻) m/z 331, 332, 333 [M-H]⁻.

Intermedio 6

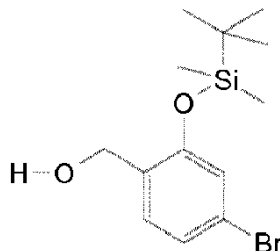
2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilbenzaldehído



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 3 a partir de 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (5,62 g, 41,26 mmol), imidazol (2,95 g, 43,37 mmol) y tert-butildimetilclorosilano (6,54 g, 43,39 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (40 ml). La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 10,10 g (98 % de rendimiento) del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,24 - 0,30 (m, 6 H) 0,95 - 1,02 (m, 9 H) 2,34 (s, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 6,93 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 10,27 (m, $J=0,60$ Hz, 1 H); MS (ES⁺) m/z 251 [M+H]⁺.

Intermedio 7

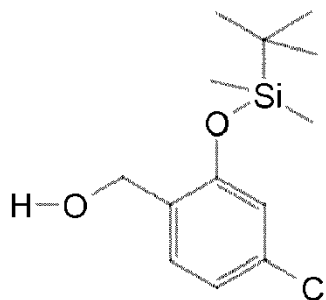
(4-bromo-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)metanol



A una solución fría a 0°C de 4-bromo-2-(tert-butildimetilsililoxi)benzaldehído (6,05 g, 19,19 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,09 g, 28,79 mmol) en porciones. Después de completar la adición, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y la capa orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 12,5 % en heptano dio 4,9 g (rendimiento del 81 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,25 - 0,30 (m, 6 H) 0,99 - 1,08 (m, 9 H) 4,63 (d, 2 H) 6,95 (d, 1 H) 7,11 (dd, 1 H) 7,21 (d, 1 H); MS (ES⁺) *m/z* 317, 318[M+H]⁺.

Intermedio 8

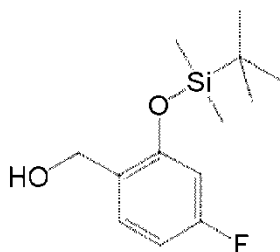
(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-clorofenil)metanol



En un matraz redondo de 500 ml se disolvió 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-clorobenzaldehído (26,5 g, 97,85 mmol) en metanol anhidro (170 ml) y la solución se enfrió a -20 °C con un baño de hielo seco con acetona. Se añadió borohidruro de sodio (4,44 g, 117,42 mmol) en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura a -20°C. La mezcla se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente cuando se agotó el baño de hielo (2 h). La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado. El volumen se redujo a 1/3 evaporando el disolvente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera, y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el líquido resultante se secó a temperatura ambiente a vacío para dar 24,9 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,22 (s, 6 H) 0,97 (s, 9 H) 4,45 (d, 2 H) 5,13 (t, 1 H) 6,78 (d, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,38 (d, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 271,273,275 [M-H]⁻.

Intermedio 9

(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluorofenil)metanol

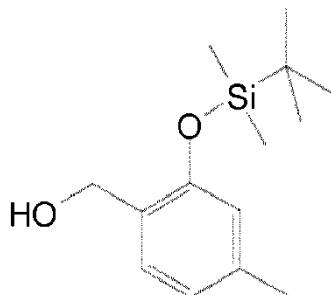


A una solución fría (0 °C) de 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluorobenzaldehído (5,0 g, 19,66 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,12 g, 29,48 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de

EtOAc al 0-100 % en heptano dio 3,12 g (62 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,20 - 0,24 (m, 6 H) 0,95 - 1,01 (m, 9 H) 4,44 (d, $J=5,36$ Hz, 2 H) 6,59 (dd, $J=10,40$, 2,52 Hz, 1 H) 6,79 (td, $J=8,67$, 2,52 Hz, 1 H) 7,37 (dd, $J=8,20$, 7,57 Hz, 1 H); MS (ES $^-$) m/z 255 [M-H] $^-$.

Intermedio 10

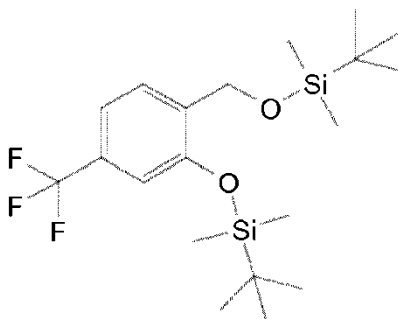
5 (2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilfenil)metanol



Se añadió borohidruro de sodio (1,67 g, 44,19 mmol) en pequeñas porciones a una solución enfriada (0 °C) de 2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilbenzaldehído (9,17 g, 36,60 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente cuando se agotó el baño de hielo. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado. Se añadieron acetato de etilo y agua, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 8,97 g (rendimiento del 97 %) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,15 - 0,22 (m, 6 H) 0,93 - 1,01 (m, 9 H) 2,24 (s, 3 H) 4,44 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H) 4,92 (t, $J=5,56$ Hz, 1 H) 6,58 (d, $J=0,51$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H).

15 Intermedio 11

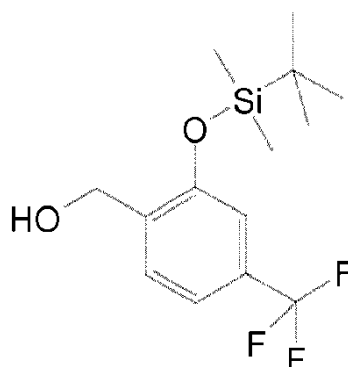
tert-butil[2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-5-(trifluorometil)fenoxi]dimetilsilano



Se añadió tert-butildimetilclorosilano (4,06 g, 26,93 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenol (2,07 g, 10,77 mmol) e imidazol (1,83 g, 26,93 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C, la mezcla de reacción luego se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se sometió a partición entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se concentró para dar 5,25 g del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 0,11 - 0,13 (m, 6 H) 0,23 - 0,30 (m, 6 H) 0,95 - 0,98 (m, 9 H) 1,00 - 1,05 (m, 9 H) 4,77 (s, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,25 (d, 1 H) 7,58 (d, 1 H).

25 Intermedio 12

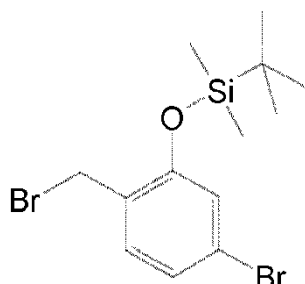
[2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxil]-4-(trifluorometil)fenil]metanol



A una solución de tert-butyl[2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxi)metil]-5- (trifluorometil)fenoxi]dimetilsilano (5,25 g, 12,49 mmol) disuelto en MeOH (25 ml) se añadió perbromuro de bromhidrato de piridina (0,20 g, 0,62 mmol) a 0°C, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 33-50 % en heptano+1 % de TEA dio 2,99 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título en 2 etapas (del Intermedio 11). ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,27 - 0,31 (m, 6 H) 1,02 - 1,07 (m, 9 H) 4,73 (s, 2 H) 7,02 (d, 1 H) 7,24 (dd, 1 H) 7,48 (d, 1 H).

Intermedio 13

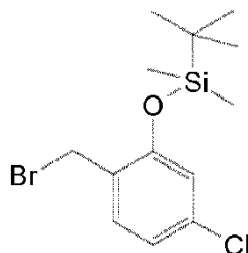
[5-bromo-2-(bromometil)fenoxi](tert-butil)dimetilsilano



A una solución fría de 0 °C de trifenilfosfina (4,34 g, 16,55 mmol) en DMF (60 ml) se añadió bromo (0,85 ml, 16,55 mmol) gota a gota más una gota adicional para mantener un tinte rojizo persistente en la solución bajo atmósfera de argón. En esta mezcla de reacción se disolvió (4-bromo-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxi)fenil)metanol (5 g, 15,75 mmol) en DMF (20 ml) añadido gota a gota durante 30 min. agitado a temperatura ambiente durante el fin de semana. El producto crudo se disolvió en salmuera y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 10 % y agua, se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 5-100 % en heptano dio 5,11 g (rendimiento del 85 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,28 (s, 6 H) 1,02 (s, 9 H) 4,58 (s, 2 H) 6,99 (d, 1 H) 7,17 (dd, 1 H) 7,39 (d, 1 H).

Intermedio 14

[2-(bromometil)-5-clorofenoxi](tert-butil)dimetilsilano

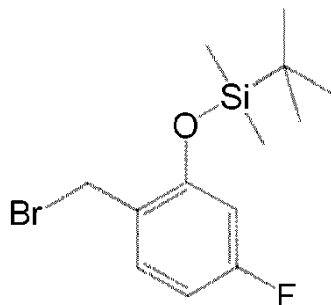


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 13, a partir de (2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxi)-4-clorofenil)metanol, trifenilfosfina (1,21 g, 4,62 mmol) y bromo (0,24 ml, 4,62 mmol) y DMF (30 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 20 % en heptano+0,5 %

de TEA dio 1,36 g (rendimiento del 92 %) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,28 - 0,37 (m, 6 H) 1,04 - 1,10 (m, 9 H) 4,48 (s, 2 H) 6,81 (d, 1 H) 6,92 (dd, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 2 H).

Intermedio 15

[2-(bromometil)-5-fluorofenoxi](*tert*-butil)dimetilsilano



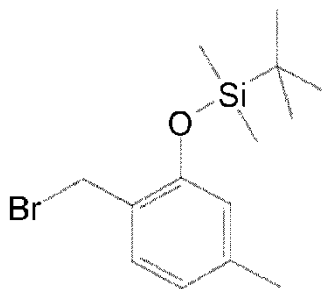
5

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 13, a partir de (2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluorofenil)metanol (1,36 g, 5,30 mmol), trifenilfosfina (1,46 g, 5,57 mmol) y bromo (0,285 ml, 5,57 mmol) en DMF (25 ml) lo que dio 0,55 g (32,3 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,31 - 0,32 (m, 6 H) 1,05 - 1,08 (m, 9 H) 4,50 (s, 2 H) 6,54 (dd, $J=10,25$, 2,36 Hz, 1 H) 6,66 (dd, $J=8,35$, 2,36 Hz, 1 H) 7,29 (dd, $J=8,51$, 6,62 Hz, 1 H) MS GCMS m/z 319 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10

Intermedio 16

[2-(bromometil)-5-metilfenoxi]*tert*-butil)dimetilsilano



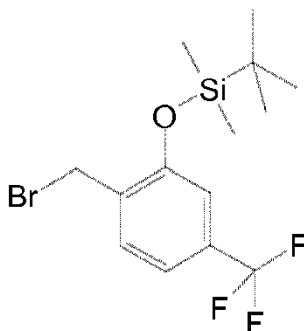
15

Se añadió tribromuro de fósforo (0,65 ml, 6,94 mmol) gota a gota a una solución enfriada (0°C) de (2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilfenil)metanol (1,95 g, 7,71 mmol) y piridina (0,56 ml, 6,93 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente cuando se agotó el baño de hielo durante la noche. Se añadieron diclorometano y salmuera y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó para dar 2,25 g (93 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,25 - 0,28 (m, 6 H) 1,01 - 1,04 (m, 9 H) 2,26 (s, 3 H) 4,59 (s, 2 H) 6,67 (s, 1 H) 6,75 (d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=7,57$ Hz, 1 H).

20

Intermedio 17

[2-(bromometil)-5-(trifluorometil)fenoxi](*tert*-butil)dimetilsilano

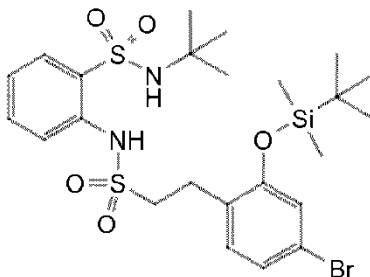


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 13, a partir de [2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(trifluorometil)fenil]metanol (2,18 g, 7,11 mmol), trifenilfosfina (1,96 g, 7,47 mmol), bromo (0,43 ml, 8,39 mmol) y DMF (18 ml).

- La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 25 % en heptano+1 % de TEA proporcionó 1,26 g (48 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,31 - 0,35 (m, 6 H) 1,05 - 1,10 (m, 9 H) 4,51 (s, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,45 (d, 1 H).

Intermedio 18

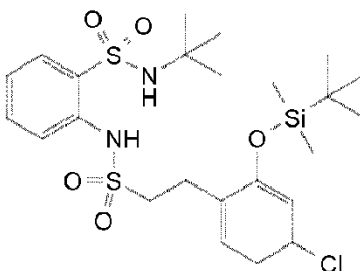
2-([2-(4-Bromo-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)etil]sulfonyl)amino)-N-tert-butylbencenosulfonamida



- Se trató una solución de N-tert-butyl-2-[(metilsulfonyl)amino] bencenosulfonamida (5 g, 16,32 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a -78°C con diisopropilamida de litio (26,1 ml, 52,22 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de [5-bromo-2-(bromometil)fenoxi](tert-butil)dimetilsilano (6,20 g, 16,32 mmol) en THF (15 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C , durante 90 minutos y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente, mientras se continuaba agitando durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano dio 3,64 g (rendimiento del 37 %) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,16 - 0,20 (m, 6 H) 0,89 (s, 10 H) 1,07 (s, 9 H) 1,06 - 1,06 (m, 1 H) 2,92 - 2,98 (m, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 2 H) 6,90 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,06 - 7,10 (m, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 7,31 (t, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,61 (m, $J=7,25$, 1,26 Hz, 1 H) 7,65 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,04$, 1,42 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H); MS (ES $^-$) m/z 605, 607 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 19

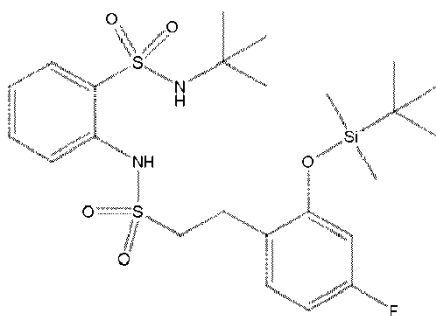
N-tert-butyl-2-([2-(6-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-clorociclohexa-1,5-dien-1-il)etil]sulfonyl)amino)bencenosulfonamida



- Una solución de N-tert-butyl-2-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (4,56 g, 14,89 mmol) se trató a -78°C con diisopropilamida de litio (23,83 ml, 47,66 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de [2-(bromometil)-5-clorofenoxi](tert-butil)dimetilsilano (5,0 g, 14,89 mmol) en THF (4 ml) en 1 h. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente 12-25 % de EtOAc en heptano dio 5,4 g (rendimiento del 65 %) del compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,10 - 0,27 (m, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,07 (s, 9 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,39 - 3,52 (m, 2 H) 6,78 (d, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,31 (t, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 7,64 - 7,70 (m, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H); m/z 559, 561, 563 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Intermedio 20

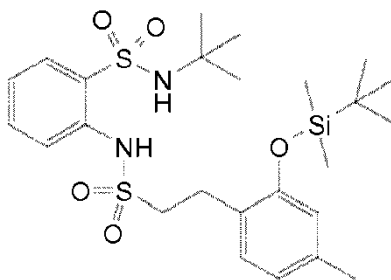
N-tert-butyl-2-([2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-fluorofenil)etil]sulfonyl)amino)bencenosulfonamida



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 18 partiendo de N-tert-butil-2-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (2,21 g, 7,20 mmol), diisopropilamida de litio (11,53 ml, 23,05 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y [2-(bromometil)-5-fluorofenoxi](tert-butil)dimetilsilano (2,3 g, 7,20 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano dio 2,5 g (rendimiento del 64 %) del compuesto del título. MS (ES⁻) m/z 543 [M-H]⁻.

Intermedio 21

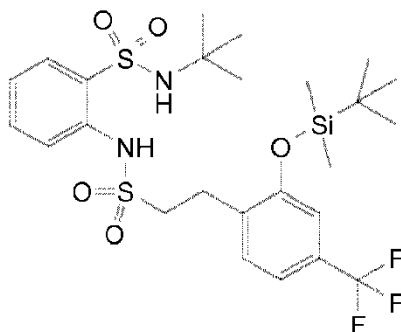
N-tert-butil-2-[[2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilfenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 18 partiendo de N-tert-butil-2-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (2,19 g, 7,13 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), diisopropilamida de litio en THF/heptano/etilbenceno (10,71 ml, 21,42 mmol) y [2-(bromometil)-5-metilfenoxi] (tert-butil)dimetilsilano (2,25 g, 7,14 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó para dar 3,81 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.
- 15

Intermedio 22

N-tert-butil-2-[[2-(2-[[dimetil(propan-2-il)silil]oxi]-4-(trifluorometil)fenil]etil] sulfonyl]amino]bencenosulfonamida

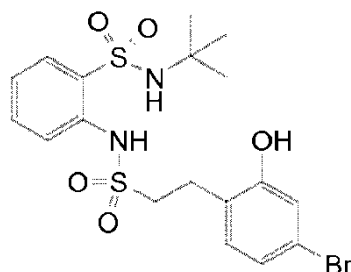


- 20 Una solución de N-tert-butil-2-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (0,86 g, 2,81 mmol) en THF (14 ml) se trató a -78°C con diisopropilamida de litio (4,50 ml, 9,00 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de [2-(bromometil)-5-(trifluorometil)fenoxi](tert-butil)dimetilsilano (1,35 g, 3,66 mmol) en THF (4 ml) durante 8 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C, durante 1 hora y 15 minutos y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente seguido de agitación durante otras 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
- 25 se inactivó con salmuera y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto del título se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ES⁻) *m/z* 523, 525 [M-H]⁻.

Intermedio 23

2-({[2-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etil]sulfonil}amino)-N-tert-butilbencenosulfonamida



5

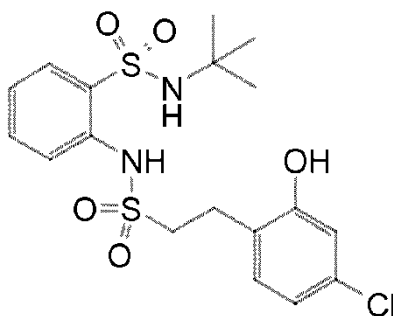
A una solución fría (0 °C) de 2-({[2-(4-bromo-2-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi} fenil)etil]sulfonil}amino)-N- tert-butilbencenosulfonamida (1,01 g, 1,67 mmol) en THF (15 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,0 ml, 2,0 mmol, 1 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida seguido de purificación por HPLC preparativa. El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa restante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 0,44 g (rendimiento del 53 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,88 - 2,94 (m, 2 H) 3,47 - 3,53 (m, 2 H) 6,88 (dd, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 - 7,69 (m, 1 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 489, 491 [M-H]⁻.

10

15

Intermedio 24

N-tert-butil-2-({[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etil]sulfonil}amino)bencenosulfonamida



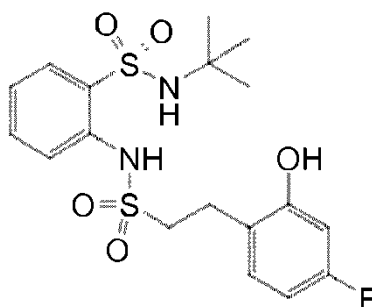
20

25

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 23 partiendo de N-tert-butil-2-({[2-(6-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-clorociclohexa-1,5-dien-1-il)etil]sulfonil}amino)bencenosulfonamida (0,34 g, 0,61 mmol) en THF (10 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 0,73 ml, 0,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 30-50 % en heptano dio 0,19 g (71 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,05 -1,15 (m, 11 H) 2,89 - 2,96 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 6,75 (dd, 1 H) 6,77 (d, 1 H) 7,08 (d, 1 H) 7,30 (t, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,89 (d, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 445,447,449 [M-H]⁻.

Intermedio 25

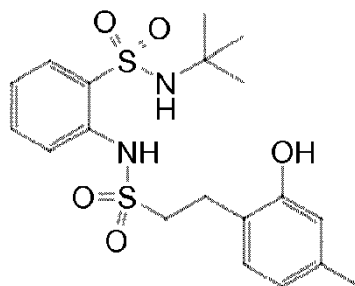
N-tert-butil-2-({[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etil]sulfonil}amino)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 23 a partir de N-tert-butil-2-((2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-fluorofenil)etil)sulfonylamino)benzenosulfonamida (2,5 g, 4,59 mmol) en THF (15 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (5,51 ml, 5,51 mmol, 1 M en THF). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano dio 0,95 g (48 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES⁻) *m/z* 429 [M-H]⁻.

Intermedio 26

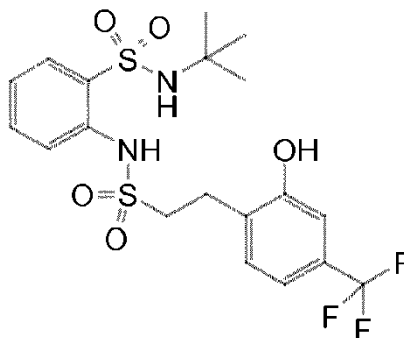
N-tert-butil-2-((2-(2-hidroxi-4-metilfenil)etil)sulfonylamino)benzenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 23 partiendo de N-tert-butil-2-((2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-metilfenil)etil)sulfonylamino)benzenosulfonamida (3,76 g, 6,94 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (8,5 ml, 8,50 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución de gradiente 5-80 % de EtOAc en heptano dio 0,76 g (rendimiento del 25,5 %) del compuesto del título calculado en 2 etapas a partir del intermedio 21. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (s, 9 H) 2,15 (s, 3 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,46 (m, *J*=7,83 Hz, 2 H) 6,49 (dd, *J*=7,58, 0,76 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,89 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,30 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,57 - 7,72 (m, 2 H) 7,88 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 425 [M-H]⁻.

Intermedio 27

N-tert-butil-2-((2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonylamino)benzenosulfonamida

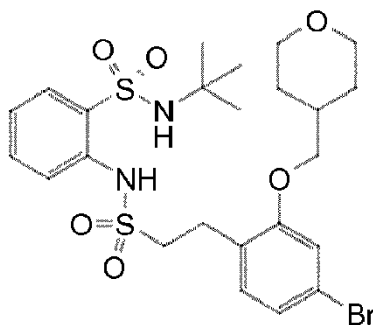


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 23 partiendo de N-tert-butil-2-([2-([dimetil(propan-2-il)silil]oxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonylamino)benzenosulfonamida (1,67 g, 2,81 mmol) en THF (15 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (2,81 ml, 2,81 mmol, 1,0 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente 30-50 % de EtOAc en heptano, seguido de 100 % de EtOAc y seguido de una segunda purificación por cromatografía en gel de sílice

usando 50 % de EtOAc en heptano seguido de 100 % de EtOAc dio 0,91 g (rendimiento del 67 %) del compuesto del título. MS (ES⁻) *m/z* 479 [M-H]⁻.

Intermedio 28

2-[[2-[4-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil]amino]-N-tert-butilbencenosulfonamida



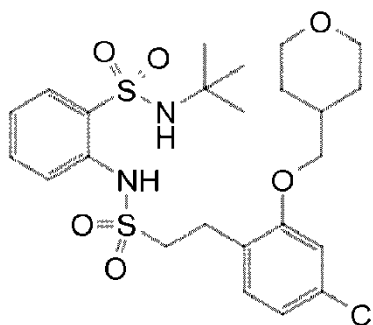
5

Se añadieron 2-[[2-(4-Bromo-2-hidroxifenil)etil]sulfonil]amino)-N-tert-butilbencenosulfonamida (3,2 g, 6,51 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (3,50 g, 19,54 mmol) a una solución de carbonato de cesio (6,36 g, 19,54 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó usando PM a 110°C, durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH₄Cl (acuoso) y se extrajo con EtOAc dos veces, se lavó con agua y se concentró. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en n-heptano dio 3,0 g (78 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 - 1,10 (m, 9 H) 1,17 - 1,27 (m, 2 H) 1,53 (br. s., 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,25 (d, *J*=1,58 Hz, 2 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 3,77 - 3,85 (m, 4 H) 7,05 (d, *J*=1,58 Hz, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 3 H) 7,89 (dd, *J*=8,04, 1,10 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H); MS *m/z* 589, 590 [M-H]⁻.

10

15 Intermedio 29

N-tert-butil-2-[[2-[4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil]amino]bencenosulfonamida



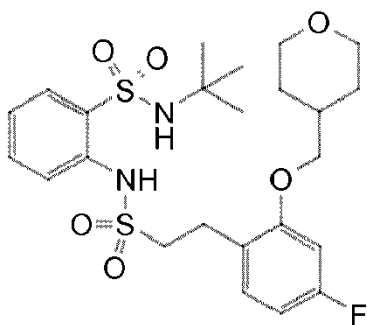
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 28, a partir de 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (0,16 g, 0,89 mmol) y N-tert-butil-2-[[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etil]sulfonil]amino]bencenosulfonamida (0,20 g, 0,45 mmol) con carbonato de cesio (0,22 g, 0,67 mmol) en DMF (3 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 16-50 % en heptano dio 126,4 mg (rendimiento del 52 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,13 (m, 9 H) 1,17 - 1,32 (m, 2 H) 1,48 - 1,64 (m, 2 H) 1,79 - 1,94 (m, 1 H) 2,89 - 3,04 (m, 2 H) 3,25 (td, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 4 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 543, 545, 547 [M-H]⁻.

20

25

Intermedio 30

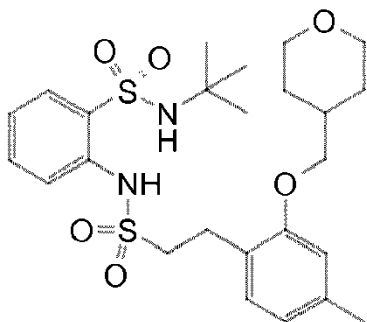
N-tert-butil-2-[[2-[4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil]amino]bencenosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 28 a partir de N-tert-butil-2-((2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etil)sulfonyl)amino]bencenosulfonamida (0,20 g, 0,46 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (250 mg, 1,39 mmol) con carbonato de cesio (454 mg, 1,39 mmol) en THF (5 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 16-50 % en heptano dio 60 mg (rendimiento del 24 %) del compuesto del título. MS (ES⁻) m/z 527 [M-H]⁻.

Intermedio 31

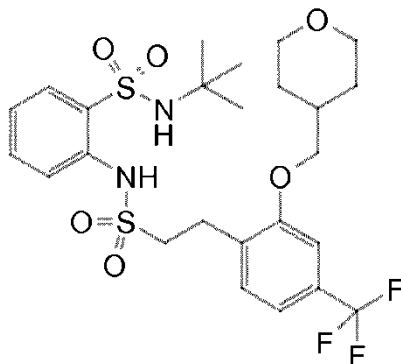
N-tert-butil-2-((2-[4-metil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino]bencenosulfonamida



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 28 a partir de N-tert-butil-2-((2-(2-hidroxi-4-metilfenil)etil)sulfonyl)amino]bencenosulfonamida (0,20 g, 0,48 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano ((0,35 ml, 0,48 mmol) con carbonato de cesio (0,62 g, 1,92 mmol), en DMF (5 ml). La purificación por cromatografía en sílice usando gradiente de elución 0-80 % de EtOAc en heptano dio 0,25 g (100 % de rendimiento) del compuesto del título MS (ES⁻) m/z 523 [M-H]⁻.

15 Intermedio 32

N-tert-butil-2-((2-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl)amino]bencenosulfonamida

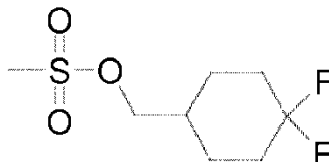


20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 28 a partir de N-tert-butil-2-((2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl)amino]bencenosulfonamida (0,46 g, 0,95 mmol) y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (0,34 g, 1,89 mmol) con carbonato de cesio (0,46 g, 1,42 mmol), en DMF (3 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 33-50 % en heptano dio 0,18 g (rendimiento del 33 %) del compuesto del título. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 -1,10 (m, 9 H) 1,26 (qd, 2 H) 1,58 (d, 2 H) 1,89 (dd, 1 H) 3,05 (br. s., 2 H) 3,27 (t, 2 H) 3,52 - 3,60 (m, 2 H) 3,83 (dd, 2 H) 3,86 (d, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,32

(t, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 7,65 - 7,69 (m, 1 H) 7,89 (d, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 577 [M-H]⁻.

Intermedio 33

Metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo



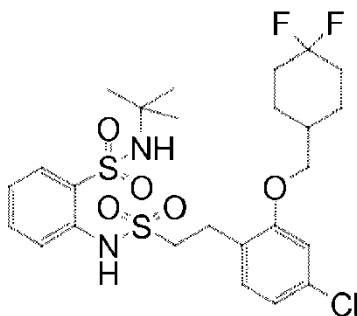
5

Se añadió a (4,4-difluorociclohexil)metanol (3,66 g, 24,37 mmol) de diclorometano anhidro (13 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (4,07 ml, 29,25 mmol) seguida de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (2,26 ml, 29,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción fue monitorizado por GC. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para dar 5,29 g (95 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 - 1,45 (m, 2 H) 1,65 - 1,94 (m, 5 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 4,09 (d, 2 H).

10

Intermedio 34

15 N-tert-butil-2-[[[2-(4-cloro-2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



20

25

Una mezcla de N-tert-butil-2-[[[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (459 mg, 1,03 mmol), carbonato de potasio (284 mg, 2,05 mmol), metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (469 mg, 2,05 mmol) y acetonitrilo (5 ml), se calentó a 75 °C durante 24 h. Se añadió una porción adicional de metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (336 mg, 1,47 mmol) y se continuó la agitación. El disolvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 5-50 % en heptano, seguida de purificación por HPLC preparativa proporcionó 0,17 g (rendimiento de 285) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 1,19 - 1,29 (m, 2 H) 1,76 (m, 5 H) 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,96 (m, 2 H) 3,49 (m, 2 H) 3,82 (d, 2 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,63 (m, 2 H) 7,89 (dd, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 577, 579 [M-H]⁻.

Intermedio 35

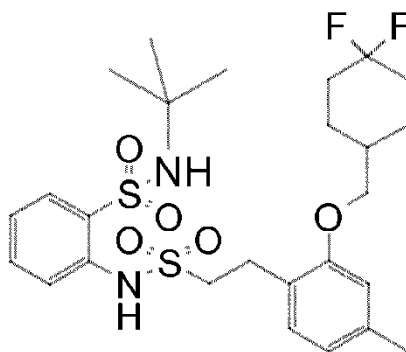
N-tert-butil-2-[[[2-(2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-4-fluorofenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida

30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 34 a partir de N-tert-butil-2-[[[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (154 mg, 0,36 mmol), metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (327 mg, 1,43 mmol) y carbonato de potasio (0,041 ml, 0,72 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió metanosulfonato de 4,4-difluorociclohexil)metilo (200 mg) adicional después de agitar durante la noche, para conducir la reacción hasta su finalización. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 30 mg (15 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES⁻) *m/z* 561 [M-H]⁻.

Intermedio 36

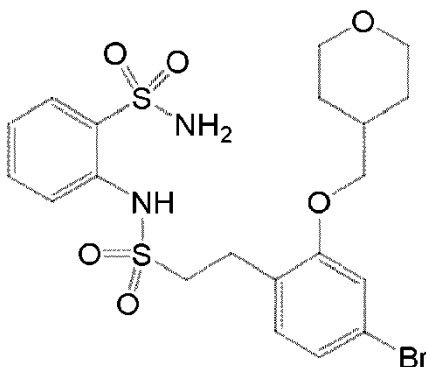
N-tert-butil-2-[[[2-(2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-4-metilfenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Intermedio 34 a partir de N-tert-butil-2-((2-(2-hidroxi-4-metilfenil)etil)sulfonyl)amino)bencenosulfonamida (191 mg, 0,45 mmol), metanosulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (409 mg, 1,79 mmol) y carbonato de potasio (124 mg, 0,90 mmol), en acetonitrilo (5 ml). Se añadió metanosulfonato de 4,4-difluorociclohexil)metilo (409 mg, 1,79 mmol) adicional después de agitar durante la noche para conducir la reacción hasta su finalización. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 33 mg (rendimiento del 13 %) del compuesto del título. MS (ES⁻) m/z 557 [M-H]⁻.

Ejemplo 1

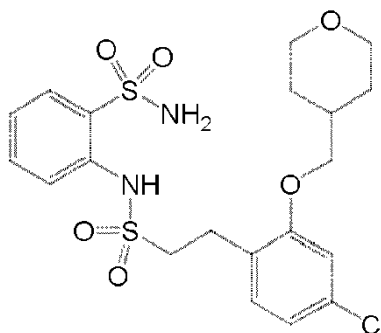
2-(((2-[4-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino)bencenosulfonamida



Se disolvió 2-(((2-[4-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino)-N-tert-butilbencenosulfonamida (2,4 g, 4,07 mmol) en TFA (2 ml) y se agitó durante 1,5 horas. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano, evaporación del disolvente, seguido de la disolución del producto crudo en etanol (4 ml) y la adición de H₂O (1,2 ml) bajo agitación dio como resultado una precipitación que dio 1,94 g (89 % de rendimiento) del compuesto del título después de filtración y secado al vacío. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (qd, *J*=12,24, 4,57 Hz, 2 H) 1,57 (dd, *J*=12,77, 1,73 Hz, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 2,91 - 2,97 (m, 2 H) 3,26 (td, *J*=11,66, 1,58 Hz, 2 H) 3,43 - 3,49 (m, 2 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 7,03 (dd, *J*=7,88, 1,89 Hz, 1 H) 7,10 - 7,13 (m, 2 H) 7,34 (ddd, *J*=8,04, 6,78, 1,58 Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,81 (s, 2 H) 7,87 (dd, *J*=7,88, 1,26 Hz, 1 H) 8,90 - 8,95 (m, 1 H) -. MS (ES⁻) m/z 531,533 [M-H]⁻.

Ejemplo 2

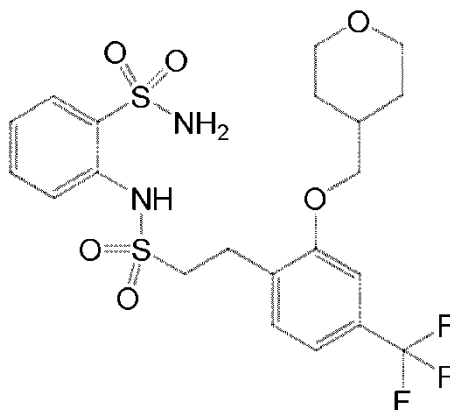
2-(((2-[4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino)bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 1 a partir de N-tert-butil-2-[(2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (0,124 g, 0,23 mmol) y ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19,47 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 76 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 (qd, 2 H) 1,57 (d, 2 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,79 (d, 2 H) 3,83 (dd, 2 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,33 (t, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,81 (br. s., 2 H) 7,87 (d, 1 H) 8,92 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 487, 489, 491 [M-H]⁻.

Ejemplo 3

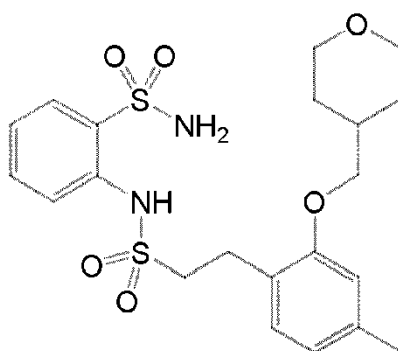
2-[(2-[2-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



Se disolvió N-tert-Butil-2-[(2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (0,18 g, 0,31 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19,47 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se coevaporó con tolueno. La purificación por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución 4-6 % de metanol en cloroformo, fue seguida de una segunda purificación por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución heptano: EtOAc 2:1, 1:1, 1:2 y 1:3 dio 0,13 g (79 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,27 (dd, 2 H) 1,60 (d, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 1 H) 3,02 - 3,09 (m, 2 H) 3,28 (t, 2 H) 3,48 - 3,57 (m, 2 H) 3,84 (dd, 2 H) 3,87 (d, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,33 (t, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 2 H) 7,80 (s, 2 H) 7,87 (d, 1 H) 8,94 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 521 [M-H]⁻.

Ejemplo 4

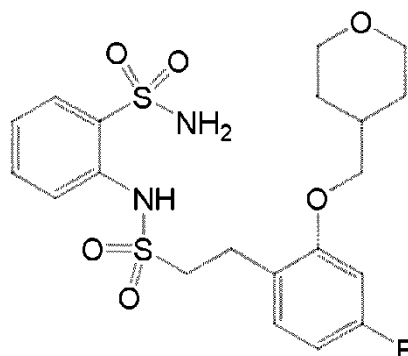
2-[(2-[4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



N-tert-Butil-2-[(2-[4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (0,25 g, 0,48 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml, 25,92 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El TFA se evaporó, se añadieron agua y acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La purificación por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución 10-80 % de EtOAc en heptano, seguida de purificación por HPLC preparativa proporcionó 0,14 g (rendimiento del 65 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 2 H) 1,58 (d, *J* = 12,61 Hz, 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,26 (t, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H) 3,73 (d, 2 H) 3,83 (dd, 2 H) 6,64 (d, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,33 (t, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,82 (s, 2 H) 7,87 (d, 1 H) 8,90 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 467 [M-H]⁻.

Ejemplo 5

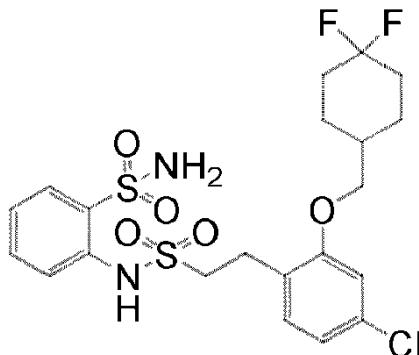
2-[(2-[4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



Se disolvió N-tert-Butil-2-[(2-{4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ylmetoxi)fenil}etil)sulfonyl]amino] bencenosulfonamida (60 mg, 0,11 mmol) en TFA (2 ml) y se agitó durante 1,5 h. La purificación por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución 0-50 % EtOAc en heptano, evaporación del disolvente seguido de disolución del producto crudo en etanol (4 ml) y la adición de H₂O (1,2 ml) bajo agitación dio como resultado una precipitación que dio 32 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título después de filtración y secado al vacío. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,46 (dd, *J*=13,08, 4,57 Hz, 2 H) 1,69 (dd, *J*=12,77, 1,73 Hz, 2 H) 2,00 - 2,09 (m, 1 H) 3,17 - 3,21 (m, 2 H) 3,41 (td, *J*=11,90, 2,05 Hz, 2 H) 3,49 - 3,55 (m, 2 H) 3,78 (d, *J*=5,99 Hz, 2 H) 3,98 (dd, *J*=11,19, 3,94 Hz, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 6,56 (dd, *J*=10,72, 2,21 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=2,52 Hz, 1 H) 7,12 (dd, *J*=8,20, 6,62 Hz, 1 H) 7,30 (ddd, *J*=8,12, 7,01, 1,58 Hz, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,98 (dd, *J*=8,04, 1,42 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 471 [M-H]⁻

Ejemplo 6

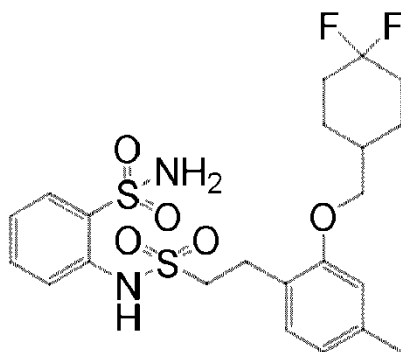
2-[(2-{4-cloro-2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil}etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



Se mezcló N-tert-butil-2-[(2-{4-cloro-2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil}etil)sulfonyl]amino] bencenosulfonamida (165 mg, 0,28 mmol) con ácido trifluoroacético (3 ml, 38,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El ácido trifluoroacético se evaporó y el producto se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 112 mg (75 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 2 H) 1,69 - 1,85 (m, 5 H) 2,00 (m, 2 H) 2,92 - 2,99 (m, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,83 (d, 2 H) 6,90 (dd, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,33 (t, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,82 (s, 2 H) 7,87 (d, 1 H) 8,93 (s, 1 H)). MS (ES⁻) *m/z* 521, 523 [M-H]⁻.

Ejemplo 7

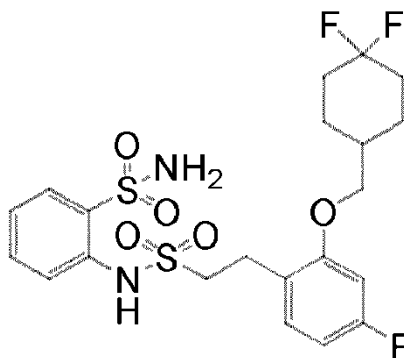
2-[(2-{2-[(4,4-Difluorociclohexil)metoxi]-4-metilfenil}etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 6, partiendo de N-tert-butil-2-[[2-[(2-{(4,4-difluorociclohexil)metoxi}-4-metilfenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (33 mg, 0,06 mmol) y ácido trifluoroacético (1 ml, 12,98 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 18 mg (60 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,80 (d, 5 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,92 (m, 2 H) 3,76 (d, 2 H) 6,60 - 6,67 (m, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,16 - 7,34 (m, 1 H) 7,45 - 7,95 (m, 5 H); MS (ES⁻) *m/z* 501 [M-H]⁻.

Ejemplo 8

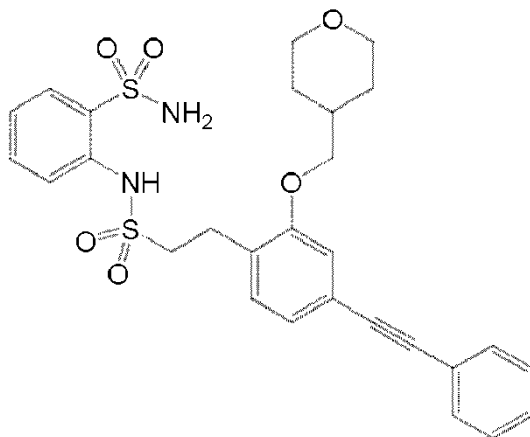
2-[[2-[(2-{(4,4-Difluorociclohexil)metoxi}-4-fluorofenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 6, a partir de N-tert-butil-2-[[2-[(2-{(4,4-difluorociclohexil)metoxi}-4-fluorofenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (30 mg, 0,05 mmol) y ácido trifluoroacético (3 ml, 38,94 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 17 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 5 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,80 (d, 2 H) 6,66 (m, 1 H) 6,84 (dd, 1 H) 7,17 (dd, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 3 H) 8,92 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 505 [M-H]⁻.

Ejemplo 9

2-[[2-[(2-{4-(Feniletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil)etil]sulfonyl]amino]bencenosulfonamida

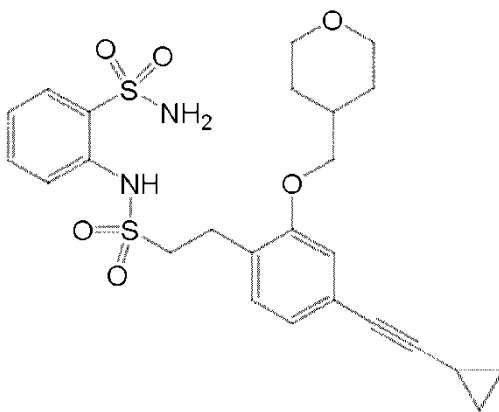


Se añadió un complejo de yoduro de cobre (I) (0,096 g, 0,50 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1; 0,188 g, 0,23 mmol) a una solución de etinilbenceno (2,19 ml, 19,91 mmol), 2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (2,25 g, 4,22 mmol) y diisopropilamina (1,87 ml, 13,33 mmol) en DMF (17,03 ml, que se había purgado con nitrógeno durante 10 minutos) en un vial de microondas. El vial se calentó en el MW durante 90 minutos a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera saturada (125 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Una secuencia de purificación de dos etapas por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución de EtOAc al 10-40 % en heptano, seguida de otra cromatografía de sílice usando un gradiente de elución de Et₂O al 30 al 80 % en heptano dio 1,17 g (50 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,34 (m, 2 H) 1,58 (m, 2 H) 1,91 (m, 1 H) 3,01 (d, *J*=7,88 Hz, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,43 - 3,56 (m, 2 H) 3,79 - 3,88 (m, 4 H) 7,05 (d, *J*=7,57 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,21 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 3 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,83 (br s, 2 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 8,94 (br s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 553 [M-H]⁻.

Ejemplo 10

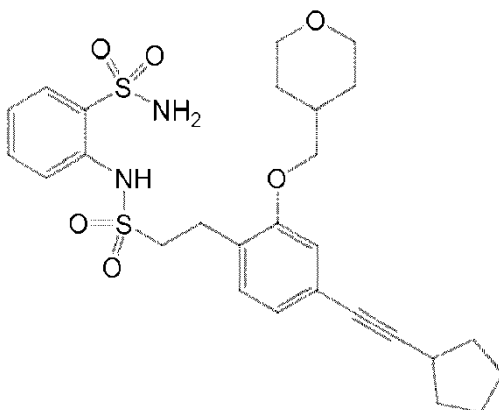
2-[(2-[4-(Ciclopropyletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



Una mezcla de 2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (160 mg, 0,3 mmol), yoduro de cobre (I) (5,71 mg, 0,03 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (21,06 mg, 0,03 mmol) en DMF (3 ml), etinilciclopropano (0,13 ml, 1,50 mmol) y diisopropilamina (0,13 ml, 0,90 mmol) se calentó en un MW a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc (75 ml) y H₂O (25 ml) + HCl (ac., 2 M, 25 ml), la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 59 mg (38 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,64 - 0,75 (m, 2 H), 0,82 - 0,92 (m, 2 H), 1,23 (qd, 2 H), 1,43 - 1,64 (m, 3 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,26 (t, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 4 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H), 7,77 - 7,91 (m, 3 H), 8,92 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 517 [M-H]⁻.

Ejemplo 11

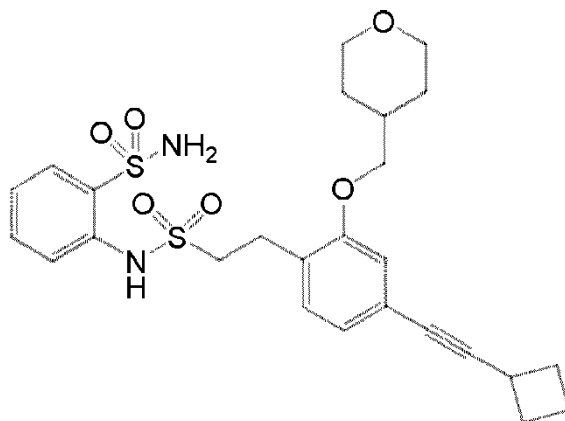
2-[(2-[4-(Ciclopentiletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino]bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9 a partir de 2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonylamino]bencenosulfonamida (160 mg, 0,3 mmol), yoduro de cobre (I) (5,71 mg, 0,03 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (21,06 mg, 0,03 mmol) en DMF (3 ml), etilciclopentano (0,10 ml, 0,90 mmol) y diisopropilamina (0,13 ml, 0,90 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 71 mg (43 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (qd, 2 H), 1,49 - 1,77 (m, 8 H), 1,81 - 2,04 (m, 3 H), 2,79 - 2,89 (m, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,28 (t, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,79 (d, 2 H), 3,84 (dd, 2 H), 6,82 - 6,91 (m, 2 H), 7,11 (d, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,59 - 7,69 (m, 2 H), 7,79 - 7,92 (m, 3 H), 8,94 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 545 [M-H]⁻.

Ejemplo 12

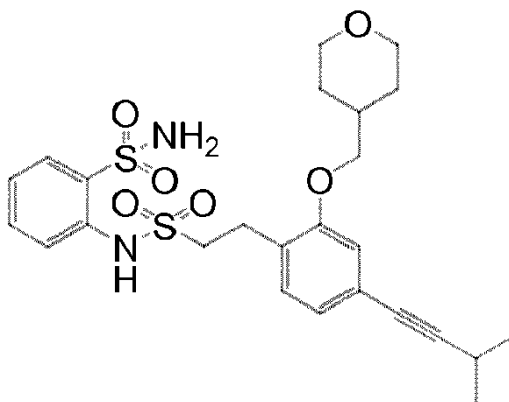
2-[(2-[4-(ciclobutiletinil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonylamino]bencenosulfonamida



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9 a partir de 2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etilsulfonylamino]bencenosulfonamida (250 mg, 0,47 mmol), (ciclobutiletinil)trimetilsilano (107 mg, 0,70 mmol), yoduro de cobre (I) (4,46 mg, 0,02 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano (19,14 mg, 0,02 mmol) y diisopropilamina (0,20 ml, 1,41 mmol). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 59 mg (rendimiento del 24 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,39 - 1,50 (m, 2 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,18 - 2,27 (m, 2 H) 2,30 - 2,38 (m, 2 H) 3,22 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H) 3,40 (d, *J*=1,58 Hz, 2 H) 3,52 (s, 2 H) 3,80 (d, *J*=5,99 Hz, 2 H) 3,95 - 4,01 (m, 3 H) 5,24 (s, 2 H) 6,85 (d, *J*=0,95 Hz, 1 H) 6,93 - 6,97 (m, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H) 7,61 (d, *J*=1,58 Hz, 2 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H).

Ejemplo 13

2-[(2-[4-(3-metilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonylamino]bencenosulfonamida

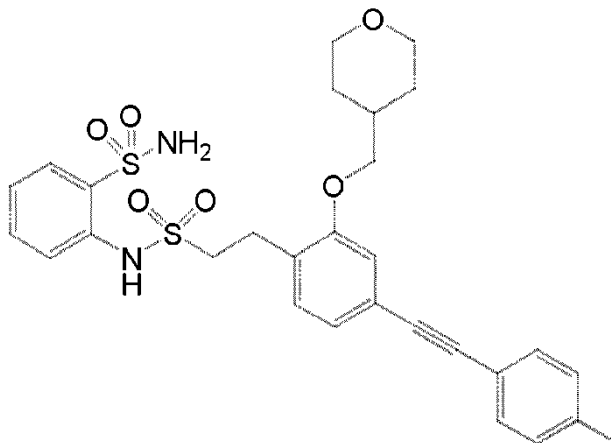


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9, a partir de 2-[(2-[4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etilsulfonylamino]bencenosulfonamida (1,75 g, 3,27 mmol), 3-metil-1-butino (0,67 ml, 6,55 mmol), yoduro de cobre (I) (0,031 g, 0,16 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (0,14 g, 0,16 mmol) y diisopropilamina (1,38 ml, 9,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml). La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 10-100 % en heptano seguida de la purificación por HPLC preparativa proporcionó 0,41 g (rendimiento del 24 %) del compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,15 - 1,31 (m, 8 H) 1,57 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,77 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 2 H) 3,26 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 4 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,11 (d, 1 H) 7,33 (t, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 2 H) 7,77 - 7,90 (m, 3 H) 8,93 (s, 1 H)). MS (ES $^-$) m/z 519 [M-H] $^-$.

Ejemplo 14

5 2-[[[2-{4-[(4-Metilfenil)etilil]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonyl]amino]bencenosulfonamida

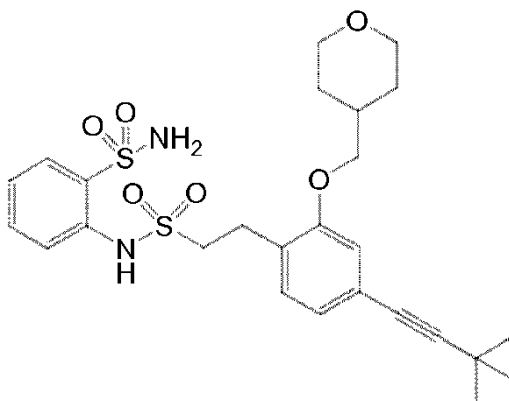


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9 a partir de 2-[[[2-{4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (200 mg, 0,37 mmol), 1-etil-4-metilbenceno (65,3 mg, 0,56 mmol), yoduro de cobre (I) (3,57 mg, 0,02 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) complejo de diclorometano dicloruro (15,31 mg, 0,02 mmol) y diisopropilamina (0,16 ml, 1,12 mmol) en suspensión en DMF (4 ml). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 100 mg (47 % de rendimiento) del compuesto del título.

^1H RMN (500 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,46 (qd, $J=12,40$, 4,41 Hz, 2 H) 1,70 (d, $J=11,66$ Hz, 2 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 3,20 - 3,25 (m, 2 H) 3,41 (t, $J=11,19$ Hz, 2 H) 3,52 - 3,57 (m, 2 H) 3,83 (d, $J=6,31$ Hz, 2 H) 3,98 (dd, $J=11,19$, 3,63 Hz, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,07 (dd, $J=7,72$, 0,79 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 3 H) 7,27 - 7,31 (m, 1 H) 7,42 (d, $J=8,20$ Hz, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,63 - 7,66 (m, 1 H) 7,98 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H)). MS (ES $^-$) m/z 567 [M-H] $^-$.

Ejemplo 15

2-[[[2-{4-(3,3-Dimetilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonyl]amino]bencenosulfonamida

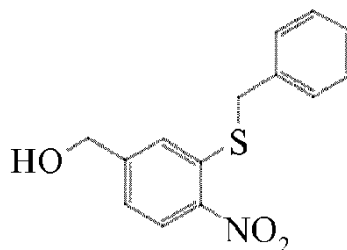


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 9, a partir de 2-[[[2-{4-bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonyl]amino]bencenosulfonamida (100 mg, 0,19 mmol), yoduro de cobre (I) (1,785 mg, 9,37 μmol), complejo de dicloruro de paladio de 1,1'-bis(difenilfosfina)paladio(ii) dicloruro (7,65 mg, 9,37 μmol), y diisopropilamina (0,08 ml, 0,56 mmol) en DMF (4 ml). La purificación por HPLC preparativa proporcionó 69 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,37 - 1,51 (m, 2 H) 1,67 (d, $J=1,77$ Hz, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,40 (d, $J=1,77$ Hz, 2 H) 3,49 - 3,55 (m, 2 H) 3,81 (d, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,94 - 4,01 (m, 2 H) 6,83 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 6,92 - 6,96 (m, 1 H) 7,07 (d, $J=7,83$

Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 7,60 (m, $J=1,77$ Hz, 1 H) 7,98 (dd, $J=7,96$, 0,88 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). MS (ES^-) m/z 533 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Intermedio 37

3-(Bencilsulfanil)-4-nitrofenil]metanol



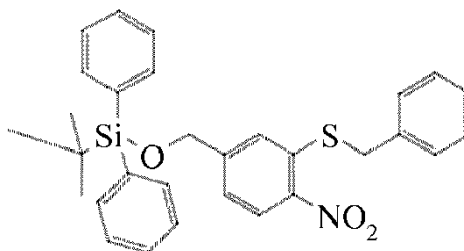
5

Se añadieron diisopropiletilamina (72 ml, 584 mmol) y bencilmercaptano (39,87 g, 321 mmol) a una solución en agitación de (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol (50 g, 292 mmol) en DMSO (250 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar 87 g del compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 4,20 (s, 2 H) 4,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H) 7,30 (m, 4 H) 7,43 (m, 2 H) 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

10

Intermedio 38

{[3-(Bencilsulfanil)-4-nitrobencil]oxi}(tert-butil)difenilsilano



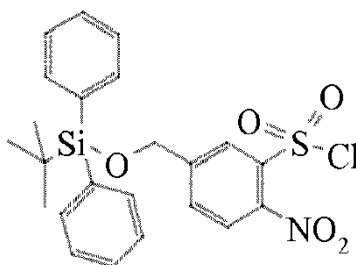
15

Una mezcla de [3-(bencilsulfanil)-4-nitrofenil]metanol (87 g, 316 mmol), tert-butildifenilclorosilano (86,86 g, 316 mmol) e imidazol (43,03 g, 632 mmol) en DMF seco (550 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (0,5 L) y acetato de etilo (2 L). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 0,5 L), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 5-10 % en heptano dio 148 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 4,20 (s, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 7,29-7,48 (m, 13 H) 7,65 (d, $J = 8$ Hz, 4 H) 8,13 (s, 1 H).

20

Intermedio 39

Cloruro de 5-([tert-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-nitrobencenosulfonilo



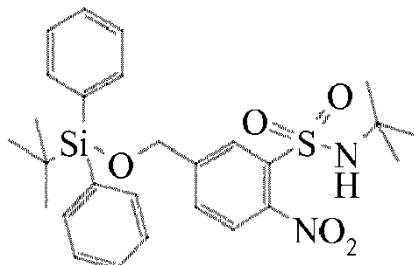
25

A una solución en agitación de {[3-(bencilsulfanil)-4-nitrobencil]oxi}(tert-butil)difenilsilano (10 g, 19,67 mmol) en diclorometano (600 ml) se añadieron ácido fórmico (300 ml) y una solución de cloruro de sodio (18 g, 305,58 mmol) en agua (300 ml). Luego se añadió en porciones N-clorosuccinimida (24 g, 179,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 h hasta que se consumió todo el material de partida. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 10,2 g del

compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,12 (s, 9 H) 4,87 (s, 2 H) 7,43 (m, 6 H) 7,64 (d, J = 8 Hz, 4 H) 7,74 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,18 (d, J = 8 Hz, 1 H).

Intermedio 40

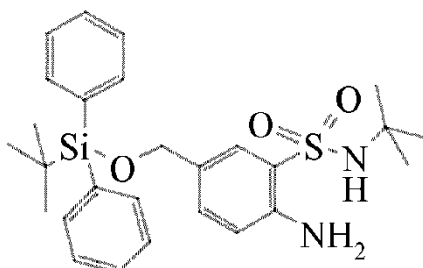
- 5 N-(tert-butil)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-nitrobencenosulfonamida



- 10 Se añadió gota a gota tert-butilamina (36,5 ml, 346 mmol) a una solución en agitación de cloruro de 5-(((tert-butyl(diphenyl)silil)oxi)metil)-2-nitrobencenosulfonilo (36,5 g, crudo) en cloruro de metileno (300 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche y se añadió agua (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 4-12 % en heptano dio 18,9 g (48 % de rendimiento, calculado en dos etapas del Intermedio 38) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 4,90 (s, 2 H) 7,42 (m, 6H) 7,66 (d, J = 8 Hz, 4 H) 7,74 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 8 Hz, 1 H).

Intermedio 41

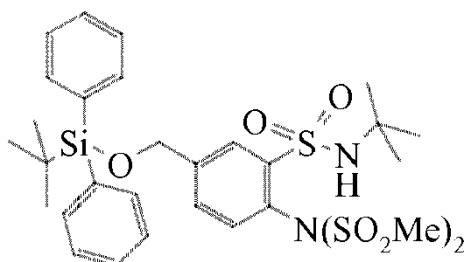
- 15 2-amino-N-tert-butil-5-(((tert-butyl(diphenyl)silil)oxi)metil)bencenosulfonamida



- 20 A una solución en agitación de N-(tert-butil)-5-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-nitrobenceno-sulfonamida (4,61 g, 8,75 mmol) se añadió cloruro de amonio (2,34 g, 43,75 mmol) seguido de polvo de zinc (4,61 g, 96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a partición entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 4,3 g (99 % de rendimiento) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 1,19 (s, 9 H) 4,65 (s, 2 H) 4,69 (s, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 6,71 (d, J =8,00 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J =8,00, 2,00 Hz, 1H) 7,39 (m, 6 H) 7,67 (m, 4 H) 7,73 (d, J =2,00Hz, 1 H). MS (ES $^+$) m/z : $[M+1]^+$ 497,11.

Intermedio 42

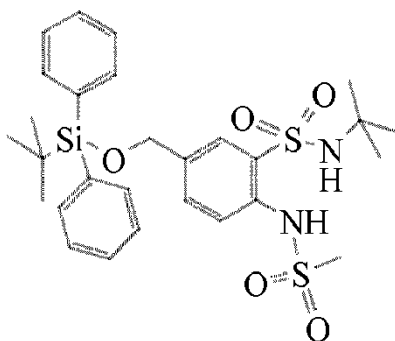
- 2-[Bis(metilsulfonil)amino]-N-tert-butil-5-(((tert-butyl(diphenyl)silil)oxi)metil)bencenosulfonamida



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (27,6 g, 241 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 2-amino-N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)bencenosulfonamida (57 g, 115 mmol) y trietilamina (24,4 g, 241 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (700 ml), se lavó con agua (500 ml), bicarbonato de sodio saturado (500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 74,9 g (rendimiento del 100 %) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 (s, 9 H) 1,31 (s, 9 H) 3,57 (s, 6 H) 4,82 (s, 2 H) 5,22 (s, 1 H) 7,39 (m, 7 H) 7,60 (d, 1 H) 7,67 (d, 4 H) 8,23 (d, J=2,00 Hz, 1 H).

Intermedio 43

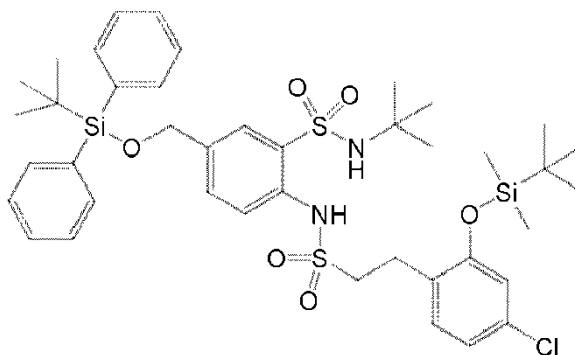
10 N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-[(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida



Se añadió NaOH acuoso (2 M, 173 ml, 345 mmol) a una solución en agitación de 2-[bis(metilsulfonil)amino]-N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)bencenosulfonamida (74,92 g, 115 mmol) en THF (270 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h, se neutralizó usando ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 500 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para dar 58 g (88 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 (s, 9 H) 1,23 (s, 9 H) 3,16 (s, 3 H) 4,75 (s, 2 H) 4,99 (s, 1 H) 7,63 (m, 5 H) 7,43 (m, 7 H) 7,97 (d, J=2,00 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H). MS (ES⁻) m/z: 573,29[M-1]⁻

Intermedio 44

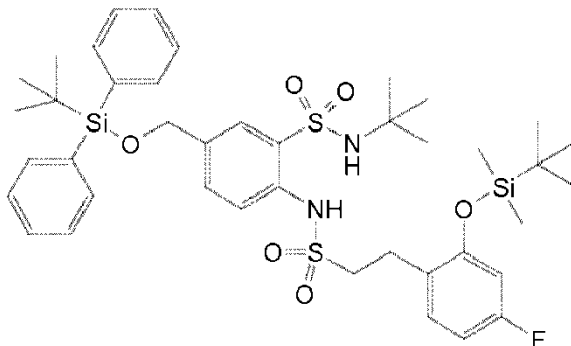
20 N-tert-butil-2-([2-(2-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-4-clorofenil)etil]sulfonil)amino)-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)bencenosulfonamida



Se trató una solución de N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-[(metil-sulfonil)amino] bencenosulfonamida (7,70 g, 13,40 mmol) a -78 °C con diisopropilamida de litio (21,45 ml, 42,89 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de [2-(bromometil)-5-clorofenoxi](tert-butil)dimetilsilano (4,5 g, 13,40 mmol) en THF (15 ml) durante 50 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante otras 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente 12-20 % de EtOAc en heptano dio 6,55 g (59 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,17 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 1,00 - 1,05 (m, 9 H) 1,07 (s, 9 H) 2,93 - 3,05 (m, 2 H) 3,40 - 3,52 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H), 6,78 (d, 1 H) 6,96 (dd, 1 H) 7,20 (d, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 4 H) 7,44 - 7,49 (m, 2 H) 7,51 (dd, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 5 H) 7,98 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

Intermedio 45

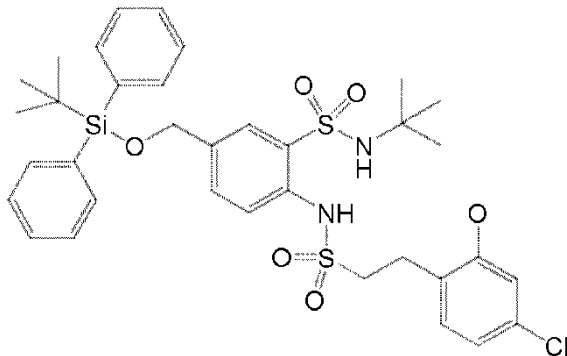
N-tert-butil-2-({[2-(2-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-fluorofenil)etil]sulfonil}amino)-5-({[tert-butil(difenilo)silil]oxi}metil) bencenosulfonamida



- 5 Una solución de N-tert-butil-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-[(metilsulfonil)amino]bencenosulfonamida (0,985 g, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se trató a -78°C con diisopropilamida de litio (2,74 ml, 5,48 mmol). Después de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de [2-(bromometil)-5-fluorofenoxi](tert-butil) dimetilsilano (0,55 g, 1,71 mmol) en THF (15 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C, durante 90 minutos y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante otros 60 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano dio 0,59 g (42 % de rendimiento) del compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Intermedio 46

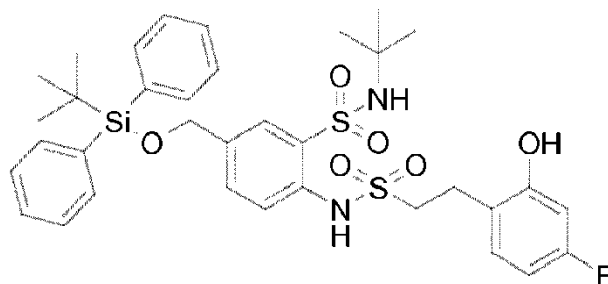
- 15 N-tert-butil-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-({[2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etil]sulfonil}amino)bencenosulfonamida



- 20 A una solución fría (0 °C) de N-tert-butil-2-({[2-(2-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-clorofenil)etil]sulfonil}amino)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)bencenosulfonamida (6,55 g, 7,89 mmol) en THF (60 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,25 ml, 11,84 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (4,14 ml, 11,84 mmol) y se añadió más fluoruro de tetrabutilamonio (4,14 ml, 11,84 mmol) después de 30 minutos seguido de agitación durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de salmuera saturada, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (ac), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 25-50 % en heptano seguido de EtOAc al 100 % dio 5,6 g (rendimiento del 99 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,03 (s, 9 H) 1,09 (s, 9 H) 2,88 - 2,99 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 6,70 - 6,81 (m, 2 H) 7,08 (d, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 4 H) 7,44 - 7,54 (m, 3 H) 7,59 - 7,69 (m, 5 H) 8,01 (d, 2 H) 8,74 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H). MS (ES⁻) *m/z* 713, 715, 717 [M-H]⁻.

Intermedio 47

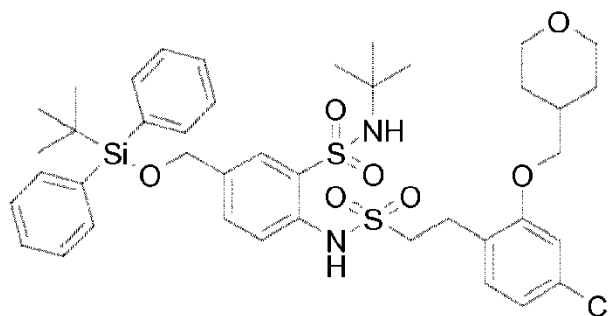
- 30 N-tert-butil-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-({[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etil]sulfonil}amino)bencenosulfonamida



A una solución fría (0 °C) de N-tert-butil-2-((2-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)-4-fluorofenil)etil)sulfonylamino)-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metilbencenosulfonamida (59 mg, 0,72 mmol) en THF (15 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,87 ml, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de salmuera saturada, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con NH₄Cl saturado (acuoso), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para dar 392 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título. MS (ES⁻) m/z 697 [M-H]⁻.

Intermedio 48

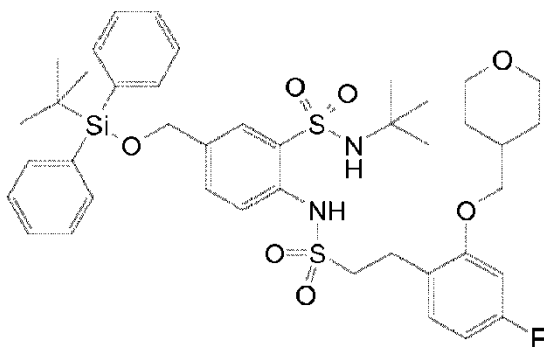
N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil-2-((2-([4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenilo]etil)sulfonylamino]bencenosulfonamida



Se mezclaron N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxilmetil)-2-((2-(4-cloro-2-hidroxifenil)etil)sulfonylamino) bencenosulfonamida (4,05 g, 5,67 mmol) dividido en tres viales (1,35 g, 1,89 mmol en cada vial), carbonato de cesio (2,77 g, 8,49 mmol en cada vial), 4-bromometiltetrahidropirano (1,52 g, 8,49 mmol en cada vial) y N,N-dimetilformamida (12 ml en cada vial) y se calentaron en un MW a 110 °C durante 1 h. Las mezclas de reacción se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto crudo combinado se mezcló con agua/acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 5-50 % en heptano dio 3,23 g (rendimiento del 70 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,04 (s, 9 H) 1,08 (s, 9 H) 1,11 (s, 1 H) 1,18 - 1,28 (m, 2 H) 1,52 - 1,58 (m, 2 H) 1,83 - 1,91 (m, 1 H) 2,94 - 2,99 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 3,44 - 3,49 (m, 2 H) 3,79 (m, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,18 (d, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 4 H) 7,46 (d, 2 H) 7,52 (dd, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 5 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (d, 1 H) 8,73 (s, 1 H). MS (ES⁻) m/z 811,813 [M-H]⁻.

Intermedio 49

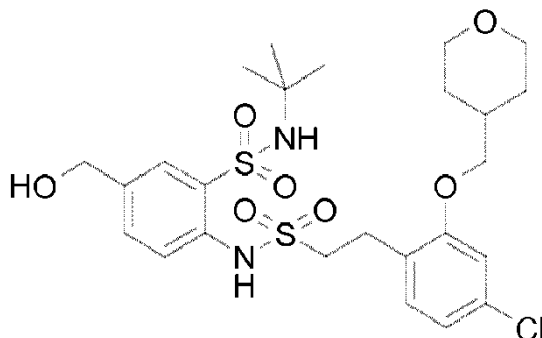
N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil-2-((2-([4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenilo]etil)sulfonylamino]bencenosulfonamida



Se añadieron N-tert-Butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxilmetil)-2-((2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etil)-sulfonyl)amino bencenosulfonamida (392 mg, 0,56 mmol) y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (502 mg, 2,80 mmol) a una solución de carbonato de cesio (914 mg, 2,80 mmol) en DMF (3 ml), la mezcla de reacción fue calentada en un MW a 110 °C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se concentró. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 0-50 % en heptano dio 0,24 g (rendimiento del 54 %) del compuesto del título. MS (ES⁻) m/z 795, 796, 797 [M-H]⁻.

Intermedio 50

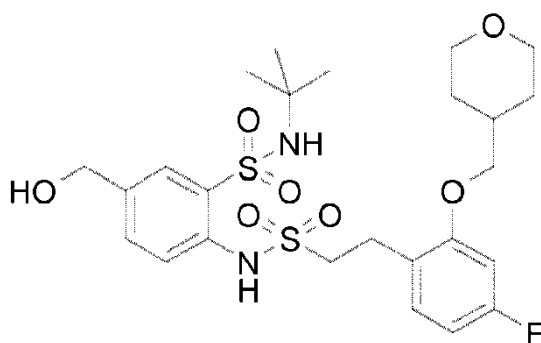
N-tert-butil-2-((2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino]-5-(hidroximetil) bencenosulfonamida



A N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil)-2-((2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4)-metilxi)fenil]etil) sulfonyl) amino]bencenosulfonamida (3,23 g, 3,97 mmol) disuelta en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (15,88 ml, 15,88 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el producto crudo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía sobre sílice usando elución en gradiente de EtOAc al 5-100 % en heptano, produjo el compuesto del título (1,876 g, 82 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (s, 9 H) 1,19 - 1,29 (m, 2 H) 1,53 - 1,60 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 2,96 (m, 2 H) 3,26 (m, 2 H) 3,45 (m, 2 H) 3,81 (m, 4 H) 4,51 (d, 2 H) 5,41 (t, 1 H) 6,91 (dd, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 7,62 (m, 1 H) 7,87 (d, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,72 (s, 1 H); MS (ES⁻) m/z 573, 575, [M-H]⁻.

Intermedio 51

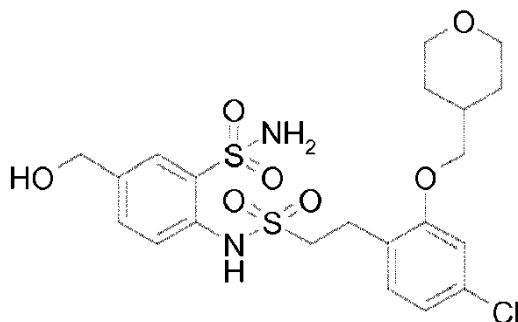
N-tert-butil-2-((2-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl)amino)-5-(hidroximetil) bencenosulfonamida



A una solución de N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil-2-[(2-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil)amino]bencenosulfonamida (242 mg, 0,30 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF) (1,822 ml, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de salmuera extraída con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 16

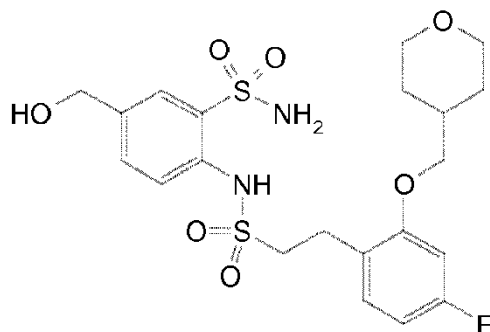
2-[(2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil)amino]-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida



Se añadió lentamente fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF) (1,490 ml, 1,49 mmol) a una solución de N-tert-butil-5-((tert-butil(difenil)silil)oxi)metil-2-[(2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil)amino]bencenosulfonamida (202 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de salmuera acuosa y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NH₄Cl saturado acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en 2 ml de TFA 12:39:39 y se agitó durante 1,5 horas. La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (0,039 g, 30 %). ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,34 - 1,44 (m, 2 H) 1,67 - 1,74 (m, 2 H) 1,97 - 2,06 (m, 1 H) 3,03 - 3,09 (m, 2 H) 3,44 (br. s., 4 H) 3,78 (s, 2 H) 3,92 - 3,99 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 6,89 - 6,94 (m, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,54 - 7,58 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 517, 519 [M-H]⁻.

Ejemplo 17

2-[(2-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil]sulfonil)amino]-5-(hidroximetil)bencenosulfonamida



A N-tert-butil-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-[(2-[4-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonil]amino]bencenosulfonamida (0,242 g, 0,30 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF) (1,822 ml, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NH₄Cl, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido restante se disolvió en 2 ml de TFA 12:39:39 y se agitó durante 1,5 horas. La purificación se realizó en varios pasos. Purificación por HPLC preparativa en condiciones ácidas. Seguida por cromatografía sobre sílice usando gradiente de elución 0-50 % EtOAc en heptano) y 0-10 % MeOH/CHCl₃. La purificación final produjo el compuesto del título (0,017 g, 11 %). ¹H RMN (500 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,34 - 1,41 (m, 2 H) 1,37 - 1,37 (m, 0 H) 1,70 (dd, *J*=12,93, 1,89 Hz, 2 H) 2,01 (br. s., 1 H) 3,01 - 3,08 (m, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 3,77 (d, *J*=6,62 Hz, 2 H) 3,95 (dd, *J*=11,03, 3,47 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 6,55 (td, *J*=8,35, 2,52 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J*=11,19, 2,36 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J*=8,35, 6,78 Hz, 1 H) 7,55 (dd, *J*=8,35, 2,05 Hz, 1 H) 7,72 (d, *J*=8,51 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H); MS (ES⁻) *m/z* 501 [M-H]⁻.

Ensayos biológicos

15 Ensayos para determinar la actividad biológica

Inhibición de la actividad de prostaglandina E sintasa

Los compuestos se probaron como inhibidores de la actividad microsómica de prostaglandina E sintasa en ensayos de prostaglandina E sintasa microsómicos y ensayos en células enteras. Estos ensayos miden la síntesis de prostaglandina E2 (PGE₂), que se toma como una medida de la actividad de prostaglandina E sintasa. Los ensayos bioquímicos de prostaglandina E sintasa microsómica utilizaron la prostaglandina E sintasa 1 microsómica en preparaciones microsómicas. La fuente de los microsomas puede ser, por ejemplo, células A549 humanas estimuladas con interleucina-1β (que expresan mPGES-1 humano) o células Sf9 transfectadas con plásmidos que codifican ADNc de mPGES-1 humano.

25 El ensayo en sangre entera [descrito por Patrignani, P. et al, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, vol. 271, pp 1705-1712] se usó como ensayo de células enteras para probar los compuestos. La sangre entera proporciona un entorno rico en proteínas y células para el estudio de la eficacia bioquímica de los compuestos antiinflamatorios, como los inhibidores de la prostaglandina sintasa. Para estudiar las actividades inhibitorias de estos compuestos, se estimuló la sangre humana con lipopolisacárido (LPS) durante típicamente 16 horas para inducir la expresión de mPGES-1, después de lo cual se midió la concentración de PGE₂ producida por inmunoensayo competitivo (fluorescencia homogénea con resolución temporal, HTRF) según lo leído para la efectividad contra la producción de PGE₂ dependiente de mPGES-1.

Ensayo bioquímico microsómico de prostaglandina E sintasa

35 Se añadió una solución del compuesto de prueba a una preparación de microsoma diluida que contenía mPGES-1 humano y se preincubó durante 15 minutos en tampón de fosfato de potasio pH 6,8 con cofactor glutatión (GSH). Se usaron soluciones correspondientes sin compuesto de prueba como controles positivos, y se usaron soluciones correspondientes sin compuesto de prueba y sin microsomas como controles negativos. La reacción enzimática se inició luego mediante la adición del sustrato PGH₂ en una solución orgánica (acetónitrilo seco).

40 Las condiciones de reacción típicas de la reacción enzimática fueron, por lo tanto: compuesto de prueba: varía de 60 μM a 0,002 μM, o cero en controles positivos y negativos; tampón de fosfato de potasio pH 6,8:50 mM; GSH: 2,5 mM; microsomas que contienen mPGES-1: 2 μg/ml (muestra y controles positivos) o 0 μg/ml (control negativo); PGH₂: 10,8 μM; acetónitrilo: 7,7 % (v/v); DMSO: 0,6 % (v/v). La reacción se detuvo después de un minuto mediante la adición de una solución ácida (pH 1,9) de cloruro férrico y citrato (concentraciones finales 7 mM y 47 mM respectivamente), por lo cual el PGH₂ fue secuestrado (el PGH₂ se reduce principalmente a ácido 12-hidroxi heptadecatrienoico (12-HHT) que no se detecta mediante el paso de detección de PGE₂ posterior). La solución resultante se neutralizó luego en pH mediante la adición de tampón de fosfato de potasio, antes de diluir una parte alícuota de la solución resultante en un tampón de fosfato de potasio débil (50 mM, pH 6,8) que contenía BSA al 0,2 % (p/v). [Adaptado de Jacobsson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1999, vol. 96, págs. 7220-7225]. La PGE₂ formada se cuantificó mediante el uso de un kit comercial basado en HTRF (catálogo #62PG2PEC o #62P2APEC de Cisbio International). El 100 % de actividad se definió como la producción de PGE₂ en controles positivos sustraída de la producción de PGE₂ en los controles negativos. Los valores de IC₅₀ se determinaron luego usando procedimientos estándar.

Los datos de este ensayo para compuestos representativos se muestran en la Tabla a continuación. La potencia se expresa como IC₅₀ y el valor indicado es un promedio de al menos n=2. Los datos indican que se espera que los compuestos de la invención posean propiedades terapéuticas útiles.

Resultados

Ejemplo	mPGES-1 (nM)	hWBA (nM)
1	3,4	63,9
2	3,5	24,9
3	4,0	26,6
4	15	154
5	16	89,7
6	2,7	11,5
7	7,2	54,1
8	7,6	149
9	3,4	0,911
10	<2,2	7,92
11	2,1	0,987
12	<2,3	1,84
13	3,4	1,85
14	2,1	0,987
15	<2,5	17,1
16	5,6	29
17	19,5	214

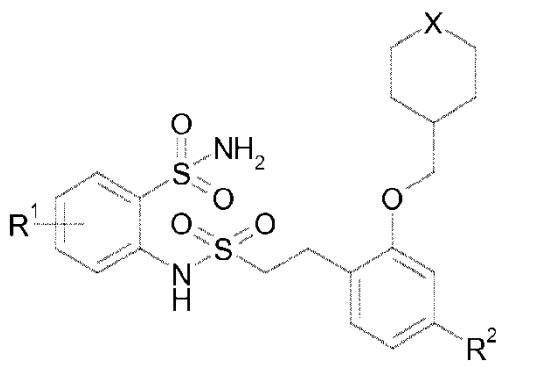
Ensayo en sangre entera

- 5 Se incubó sangre humana recolectada de voluntarios humanos en tubos heparinizados con ácido acetilsalicílico 100 μ M, para inhibir las enzimas ciclooxigenasa expresadas constitutivamente (COX)-1/COX-2, y luego se estimuló con LPS 0,1 μ g/ml para inducir la expresión de enzimas a lo largo de la ruta COX-2, por ejemplo, COX-2 y mPGES-1. Se añadieron 100 μ l de esta sangre a los pozos de una placa de 384 pozos que contenía 1 μ l de soluciones en DMSO de compuestos típicamente en el rango de concentración final 316 μ M a 0,01 μ M. Se utilizó naproxeno como compuesto de referencia. La mezcla se incubó a 37 °C durante 16 horas. El plasma se recolectó por centrifugación y se almacenó a -70 °C hasta un análisis posterior de los niveles de PGE2. Para los cálculos, el valor de actividad del 0 % fue representado por sangre tratada con ácido acetilsalicílico, LPS y el compuesto de referencia (Naproxeno 1 mM). El valor de 100 % de actividad estuvo representado por sangre tratada con aspirina, LPS y DMSO. [Referencia: Patrignani, P. et al, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, vol. 271, pp 1705-1712]. La PGE2 formada se cuantificó, después de la dilución en un tampón de fosfato de potasio débil (50 mM, pH 6,8) que contenía 0,2 % de BSA (p/v), mediante el uso de un kit comercial basado en HTRF (catálogo #62PG2PEC o #62P2APEC de Cisbio International). Los valores de IC₅₀ se determinaron luego usando procedimientos estándar.

Los resultados muestran que los nuevos compuestos de bis(sulfonamida) son inhibidores selectivos de la enzima microsómica prostaglandina E sintasa-1. Los compuestos tienen una potencia y selectividad mejoradas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que:

5 R¹ es H o -CH₂OH;

R² es H, halógeno, alquilo C₁-₄, fluoroalquilo C₁-₄ o -C≡C-R³;

R³ es H, alquilo C₁-₄, cicloalquilo C₃-₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-₄, halógeno, alcoxi C₁-₄ y ciano;

X es CH₂, CHF, CF₂, O, S, SO, SO₂, NH o NR⁴; y

10 R⁴ es alquilo C₁-₄.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es H, halógeno, alquilo C₁-₄, fluoroalquilo C₁-₄ o -C≡C-R³;

R³ es alquilo C₁-₄, cicloalquilo C₃-₇ o fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-₄;

15 X es CH₂, CHF, CF₂, O, S, SO, SO₂, NH o NR⁴; y

R⁴ es alquilo C₁-₄.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde

R¹ es H o -CH₂OH;

R² es bromo, cloro, flúor, CH₃, CF₃ o -C≡C-R³;

20 R³ es tert-butilo, iso-propilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo, en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo CH₃; y

X es CF₂ u O.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹ es -CH₂OH.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R² es cloro.

25 6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que X es O.

7. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado de

2-[(2-[4-Bromo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[4-cloro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil)sulfonyl]amino] bencenosulfonamida,

2-[(2-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-4-(trifluorometil)fenil]etil)sulfonyl]amino] bencenosulfonamida,

- 2-[[{2-[4-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-cloro-2-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[2-[(4,4-Difluorociclohexil)metoxi]-4-metilfenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 5 2-[[{2-[2-[(4,4-Difluorociclohexil)metoxi]-4-fluorofenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(Feniletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(ciclopentiletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(Ciclopropiletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(ciclobutiletinil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 10 2-[[{2-[4-(3-metilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-[(4-Metilfenil)etini]-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida,
 2-[[{2-[4-(3,3-Dimetilbut-1-in-1-il)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino] bencenosulfonamida ,
 2-[[{2-[4-cloro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]-5-(hidroximetil) bencenosulfonamida, y
 2-[[{2-[4-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]etil}sulfonil]amino]-5-(hidroximetil) bencenosulfonamida.
 15 8. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.
 9. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor.
 10. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento del dolor agudo o crónico, dolor nociceptivo o dolor neuropático.
 20 11. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento del cáncer.
 12. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento de la inflamación.
 25 13. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención y/o tratamiento de apnea, muerte súbita infantil (SID), aterosclerosis, aneurisma, hipertermia, miositis, enfermedad de Alzheimer o artritis.
 14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
 30 15. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un agente terapéutico adicional, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (iii) un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
 35 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes antiinflamatorios, agentes de mejora de las funciones cognitivas, agentes potenciadores de la memoria y agentes antipsicóticos atípicos.