



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 362 111**

⑤① Int. Cl.:  
**C07C 311/16** (2006.01)  
**C07C 311/17** (2006.01)  
**C07C 311/29** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑨⑥ Número de solicitud europea: **06724094 .5**  
⑨⑥ Fecha de presentación : **06.04.2006**  
⑨⑦ Número de publicación de la solicitud: **1881960**  
⑨⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2008**

⑤④ Título: **Nuevos inhibidores específicos de la caspasa-10.**

③⑩ Prioridad: **25.04.2005 FR 05 04134**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.06.2011**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.06.2011**

⑦③ Titular/es: **Merck Patent GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

⑦② Inventor/es: **Lardy, Claude;**  
**Lecomte, Marc;**  
**Convard, Thierry y**  
**Vidal, Catherine**

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 362 111 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

Nuevos inhibidores específicos de la caspasa-10

5 La retinopatía diabética representa una de las complicaciones microvasculares más debilitantes de la diabetes, que puede llegar a conducir en su fase final a ceguera (Grange, *La Rétinopathie diabétique* [La retinopatía diabética], Masson, París, Milán, Barcelona, 1995, p. 632; Frank, *Diabetic Retinopathy* (Capítulo 1), en *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 14 (Nº 2), Elsevier Science Ltd (Gran Bretaña), 1995, pg. 361-392; Aiello y col., *Diabetes Care*, 21, 1998, 227-293). Es la segunda causa de ceguera adquirida en el mundo occidental después de la degeneración macular relacionada con la edad (Nathan y col., *Diabetes Care*, 14, 1991, 26-33) y se estima que el riesgo de que un paciente diabético se quede ciego es 25 veces superior al de la población general (Kahn y col., *Am. J. Ophthalmol.* 78, 1974, 58-67). Actualmente no existe tratamiento farmacológico preventivo o curativo para esta complicación, siendo el único tratamiento la fotocoagulación retiniana por láser o vitrectomía en los casos más graves (Frank, *Diabetic Retinopathy* (Capítulo 1), en *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 14 (Nº 2), Elsevier Science Ltd (Gran Bretaña), 1995, pg. 361-392; Aiello y col., *Diabetes Care*, 21, 1998, 227-293).

10 Se ha demostrado que en su fase temprana aparecen alteraciones celulares en los capilares retinianos (véase la Figura 1), especialmente una desaparición selectiva de pericitos, alterando la relación numérica de los pericitos con respecto a las células endoteliales de los capilares retinianos, que oscilan de 1:1 en la situación normal a 0,3:1 en situación patológica, e incluso a 0,1 en las fases finales (Cogan y col., *Arch. Ophthalmol.* 60, 1961, 100-112; Kuwabara y col., *Arch. Ophthalmol.* 69, 1963, 492-502). Durante esta fase, se ha detectado la muerte de los pericitos por apoptosis (Mizutani y col., *J. Clin. Invest.* 97, 1996, 2883-2890; Li y col., *Chin. Med. J. (Engl.)* 110, 1997, 659-663; Podesta y col., *Am. J. Pathol.* 156, 2000, 1025-1032), aunque la vía (o vías) de señalización intracelular a través de las cuales desaparecen no se conoce. La relación entre la reducción del número de pericitos y el empeoramiento de los signos clínicos de retinopatía se ha documentado recientemente con el estudio de un modelo en ratones transgénicos para el gen del factor de crecimiento PDGF- $\beta$ . Los ratones cuyos genes están inactivados, PDGF- $\beta$   $-/-$ , no tienen pericitos y no son viables; los ratones heterocigóticos en los que solo se ha inactivado una copia, PDGF- $\beta$   $+/-$ , son viables y tienen un 30% menos pericitos que los ratones de fenotipo salvaje, PDGF- $\beta$   $+/+$ . Los ratones diabéticos heterocigóticos PDGF- $\beta$   $+/-$ , que tienen menor número de pericitos que los ratones diabéticos de fenotipo salvaje, progresan el doble de rápido en términos de alteraciones microvasculares cuantificado por capilares acelulares, lo que sugiere una relación directa entre la pérdida de pericitos retinianos y el progreso de la retinopatía (Hammes y col., *Diabetes* 51, 2002, 3107-3112).

15 En la solicitud de patente FR 00/13640 (WO 02/34201 A2) se describe la aclaración de esta cadena de sucesos que conduce a la apoptosis de los pericitos inducida por los productos finales de glucosilación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). Se ha identificado una serie de dianas (entre las que está la caspasa-10), que permiten la intervención farmacológica para prevenir su desaparición y la invención se refiere al uso de inhibidores de estas dianas, utilizados solos o en combinación, para erradicar el proceso de pérdida de los pericitos por apoptosis que se observa en fases tempranas de la retinopatía diabética. El uso de estos inhibidores farmacológicos, como los de la caspasa-10, debe ser beneficioso para el tratamiento o prevención de la retinopatía diabética, protegiendo los pericitos frente a la apoptosis y frenando así su progreso hacia las fases finales de esta complicación, que son las más graves.

20 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores selectivos de la caspasa-10 de fórmula (I), que son activos a 5-25  $\mu$ M, no citotóxicos y que inhiben la apoptosis de pericitos inducida por AGE, para el tratamiento o prevención de la retinopatía diabética en su fase temprana.

25 La retinopatía diabética es una complicación diabética de evolución, que pasa desde la fase «basal» (retinopatía de fondo) a una fase final conocida como «retinopatía proliferativa», en la que se produce la formación de nuevos vasos retinianos frágiles que causan hemorragias graves, ocasionalmente con desprendimiento de retina y la pérdida de visión (Grange, *La Rétinopathie diabétique* [La retinopatía diabética], Masson, París, Milán, Barcelona, 1995, p. 632; Frank, *Diabetic Retinopathy* (Capítulo 1), en *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 14 (Nº 2), Elsevier Science Ltd (Gran Bretaña), 1995, pg. 361-392). En la retinopatía de fondo, las lesiones microvasculares se caracterizan por microaneurismas, pequeñas hemorragias puntuales, exudados y dilataciones venosas (Palmberg, *Diabetic Retinopathy*, *Diabetes* 26, 1977, 703-709; ETDRS, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*, Informe Nº 10, *Ophthalmology* 98, 1991, 786-791). Esta retinopatía de fondo puede permanecer clínicamente asintomática durante largo tiempo. En esta fase de «fondo», se han observado alteraciones celulares y estructurales de los capilares retinianos a partir de la exploración de las retinas de pacientes diabéticos obtenidas en autopsias y comparadas con las retinas de individuos normales de edades comparables.

Los capilares retinianos están revestidos de células endoteliales, en la cara luminal del vaso, y de pericitos (o células murales) localizados en el exterior sepultados en la membrana basal del vaso. En la Figura 1 se ilustra un capilar retiniano.

5 En la retina humana o en la de rata, la relación numérica de pericitos con respecto a las células  
 10 endoteliales es de 1:1 (Kuwabara y col., *Arch. Ophthalmol.* 69, 1963, 492-502). Las alteraciones  
 observadas en esta fase temprana consisten en el engrosamiento de la membrana basal de los  
 capilares (Friedenwald, *Diabetic Retinopathy, Am. J. Ophthalmol.* 33, 1950, 1187-1199) y en la  
 15 desaparición selectiva de los pericitos (Cogan et al., *Arch. Ophthalmol.* 60, 1961, 100-112; Kuwabara  
 et al., *Arch. Ophthalmol.* 69, 1963, 492-502), lo que da lugar a una relación del número de pericitos  
 con respecto a células endoteliales inferior a 1:1 (Kuwabara y col., *Arch. Ophthalmol.* 69, 1963, 492-  
 502). Estudios recientes realizados con retinas humanas obtenidas en autopsias de pacientes  
 diabéticos a largo plazo han hecho posible demostrar que los pericitos mueren por apoptosis, o muerte  
 20 celular programada, antes que por necrosis, o muerte repentina observada tras un ataque tóxico  
 ((Mizutani y col., *J. Clin. Invest.* 97, 1996, 2883-2890; Li y col., *Chin. Med. J. (Engl.)* 110, 1997, 659-  
 663; Podesta y col., *Am. J. Pathol.* 156, 2000, 1025-1032). La detección de los pericitos apoptóticos se  
 realizó *in situ*, en retinas completas mediante una técnica de tinción de los núcleos de las células que  
 entran en apoptosis, el método TUNEL (por sus siglas en inglés, marcaje de extremos mellados con  
 dUTP medicado por la desoxinucleotidil transferasa terminal) (Mizutani y col., *J. Clin. Invest.* 97, 1996,  
 2883-2890). Otro estudio reciente ha demostrado que se podían detectar anticuerpos antipericitos en  
 25 pacientes con diabetes de tipo 2 que se asociaban con las fases tempranas de la retinopatía diabética,  
 lo que sugería una expresión de antígenos nuevos por parte de los pericitos «activados» durante la  
 diabetes (Nayak y col., *Diabetologia* 46, 2003, 511-513).

Los mecanismos celulares subyacentes a través de los cuales los pericitos mueren por apoptosis se  
 desconocen aún en gran medida. Los estudios realizados en el pasado por el Grupo de Investigación  
 25 del Ensayo sobre el control y las Complicaciones de la Diabetes (DCCT, Diabetes Control  
 Complications Trial), *N. Engl. J. Med.* 239, 1993, 977-986) o el Grupo de estudio prospectivo de la  
 diabetes en Reino Unido (UKPDS, UK Prospective Diabetes Study Group), *Lancet* 352 (33, 1998a,  
 837-853 y 34, 1998b, 854-865) han demostrado la función fundamental del control de la hipoglucemia  
 30 en el desarrollo de la retinopatía diabética. Un posible mecanismo a través del cual la glucosa puede  
 causar la muerte de los pericitos es el aumento de la producción y acumulación de los productos  
 finales de glucosilación avanzada o AGE formados por proteínas de glucosilación no enzimáticas,  
 ADN o lípidos (reacción de Maillard) que se han demostrado en muchos estudios durante la diabetes  
 (Thornalley, *Clin. Lab.* 45, 1999, 261-273). La cantidad de AGE medidos en la piel de pacientes  
 35 diabéticos está, además, fuertemente correlacionado con la gravedad de las complicaciones  
 vasculares (Beisswenger y col., *Diabetes* 44, 1995, 824-829).

Los AGE se forman tras una compleja cascada de reacciones que comienzan con la unión de  
 azúcares reductores a proteínas: un azúcar, en la forma abierta, reacciona primero con el grupo amino  
 libre de aminoácidos básicos que contienen las proteínas (lisina, arginina), que conducen a la  
 40 formación de una base de Schiff, que posteriormente se estabiliza con un producto de Amadori. En la  
 Figura 2 se ilustra la ruta de Maillard.

Estos pasos son reversibles y dependen de la concentración de los sustratos (proteínas y azúcares).  
 Una vez formado, el producto de Amadori sufre una serie de cambios que llevan a la fragmentación  
 oxidativa y a la formación de productos de «glucosilación», como la carboximetil lisina (CML) o a la  
 45 formación de dicarbonilos, como la 3-desoxiglucosona, que puede a su vez reaccionar con las aminas  
 libres de las proteínas y propagar así la reacción de Maillard (Thornalley, *Clin. Lab.* 45, 1999, 261-  
 273). Los AGE formados durante el desarrollo de la diabetes, y que se acumulan en las proteínas de  
 larga duración, originados a partir de la reacción con la glucosa, pero también a partir de otros  
 dicarbonilos reactivos derivados de la glucosa, como por ejemplo, metilglioxal. El metilglioxal, formado  
 50 por la fragmentación de triosa fosfatos y la oxidación de acetona en el hígado (por medio de  
 monooxigenasas) está elevado en el plasma de diabéticos (McLellan y col., *Clin. Sci.* 7, 1994, 21-29).  
 Además, los AGE de proteínas formados tras la reacción con metilglioxal se describen como  
 productos principales observados durante la diabetes (Degenhardt y col., *Cell. Mol. Biol.* 44, 1998,  
 113-1145) y la formación de AGE en las proteínas intracelulares con metilglioxal parece ser una ruta  
 55 principal de formación en las células (Nishikawa y col., *Nature* 404, 2000, 787-790); Shinohara y col.,  
*J. Clin. Invest.* 101, 1998, 1142-1147). Los presentes inventores han descrito AGE formados a partir  
 del metilglioxal en el documento FR 00/13640 (WO 02/34201 A2) y demuestran que estos inducen la  
 apoptosis de los pericitos y que la caspasa-10 está implicada en una etapa temprana en la cascada  
 bioquímica que lleva a la muerte de los pericitos.

Los pericitos retinianos están sepultados en la membrana basal de los capilares y en contacto con las  
 60 proteínas de larga duración que la constituyen y que, en los pacientes diabéticos, acumulan productos  
 de Amadori (Schalkwijk y col., *Diabetes* 48, 1999, 2446-2453) y AGE (Endo y col., *Horm. Metab. Res.*  
 33, 2001, 317-322) detectable en los capilares. Se ha descrito que los receptores de AGE, por ejemplo  
 RAGE (receptor de productos finales de glucosilación avanzada) (Brett y col., *Am. J. Pathol.* 143,

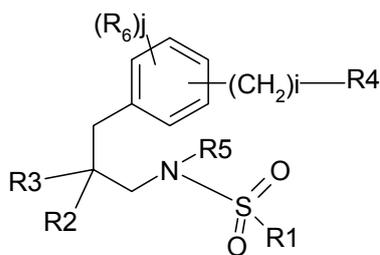
1993, 1699-1712; Yonekura y col., *Biochem. J.* 370, 2003, 1097-1109), p. 60 y p. 90 (Stitt y col., *Am. J. Pathol.* 150, 1997, 523-531; Chibber y col., *Diabetologia* 40, 1997, 156-164) están presentes en la membrana plasmática de los pericitos. La colocación de los AGE y los receptores de AGE presentes en los pericitos retinianos indica que los AGE deben participar en la muerte de los pericitos observada en las fases tempranas de la retinopatía. La posibilidad de un efecto tóxico directo de los AGE sobre los pericitos surgen a partir de los experimentos realizados en animales, en los que la infusión intravenosa de AGE preformados en ratas no diabéticas causa una reducción del 25% en el número de pericitos presentes en los capilares retinianos después de dos semanas de tratamiento (Xu y col., *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 241, 2003, 56-62) con acumulación de AGE dentro y alrededor de los pericitos retinianos (Stitt y col., *Am. J. Pathol.* 150, 1997, 523-531). Un argumento indirecto para el efecto de los AGE sobre la muerte de los pericitos retinianos surge a partir de los estudios farmacológicos en animales para analizar el efecto de los inhibidores de la glucosilación, como aminoguanidina o piridoxamina sobre el progreso de la retinopatía. El tratamiento de ratas diabéticas durante 29 semanas con piridoxamina previene la muerte de los pericitos observada en las ratas sin tratar, así como la formación de AGE (N-(ε)-(carboximetil)lisina) en los capilares retinianos (Stitt et al., *Diabetes* 51, 2002, 2826-2832). De forma similar, las ratas diabéticas tratadas durante 26 semanas con aminoguanidina muestran una reducida acumulación de AGE en los capilares retinianos y, además, un progreso ralentizado de la retinopatía según lo determinado mediante diversos marcadores, como la pérdida de pericitos, microaneurismas y una reducción del 80% en la formación de capilares acelulares (Hammes y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 1991, 11555-11558).

En el documento WO 98/28265 se describen sulfonamidas utilizadas en el tratamiento de la retinopatía.

La identificación de la caspasa-10 en la cascada bioquímica que conduce a la apoptosis de los pericitos inducida por AGE y el uso de inhibidores específicos que constituyen el objeto de la presente invención haría posible tratar o prevenir la retinopatía diabética en una fase temprana frenando la pérdida de pericitos por apoptosis, así como el progreso de la retinopatía hacia fases clínicas de «retinopatía proliferativa». Debe señalarse, sin embargo, que (a) los inhibidores de la caspasa-10 que son objeto de la invención ofrecen un medio de tratamiento o prevención tanto de la retinopatía basal (menos de dos microaneurismas por fondo ocular) como de retinopatía clínicamente establecida, y que (b) el término «retinopatía diabética» utilizado en la invención denota tanto retinopatía basal como retinopatía clínicamente establecida.

Se han descrito compuestos similares a los compuestos de la invención en el documento EP 0 472 446; estos compuestos constituyen el objeto de una renuncia. No obstante, en este documento no se describe de ninguna forma el uso para el tratamiento de la retinopatía.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere, por tanto, al uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la retinopatía, en cuya fórmula (I):

▪  $R_1$  representa un grupo de fórmula:  $-X-(Y)_m$ , en el que:

-X- representa un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilo o heterociclilo;

Cada uno de los grupos Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo,  $-NO_2$ , -O-perhaloalquilo,  $-S(O)_q$ -alquilo o -perhaloalquilo, o dos grupos Y juntos forman un grupo arilo o heteroarilo fusionado a los núcleos fenilo a los que están unidos;

m representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

▪  $R_2$  y  $R_3$  juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

▪ R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(\text{alquil})_n-T_p$

donde

-Z- representa -O- o un grupo  $-S(O)_q-$  o, si  $n=p=0$ , un átomo de halógeno o un grupo -OH;

T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo;

5 n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

▪ i representa un número entero mayor o igual a 2;

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo;

10 ▪ Cada uno de los grupos R6, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un grupo elegido entre alquilo, O-alquilo, un átomo de halógeno y un grupo -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>R, -NRR', -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo;

▪ j representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 y 4;

15 R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefiere especialmente usar compuestos de fórmula (I) para la cual:

20 ▪ R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -O-perhaloalquilo, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo o piridilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos; o R1 representa un grupo cicloalquilo, heteroarilo o alquilo; y/o

25 ▪ R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo; o R2 y R3 juntos forman un grupo heterociclilo; y/o

▪ R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(\text{alquil})_n-T_p$  en el que

Z- representa -O- o un grupo  $-S(O)_q-$  o, si  $n=p=0$ , un átomo de halógeno o un grupo -OH;

i representa 2;

30 n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; y/o

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo; y/o

35 R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.

40 Más preferiblemente, se prefiere usar compuestos de fórmula (I) para la cual:

▪ R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, S(O)<sub>q</sub>-alquilo, -NO<sub>2</sub> o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo fusionado al núcleo fenilo al que está unidos; y/o

- R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo; y/o
- R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(\text{alquil})_n-T_p$  en el que  
Z- representa  $-O-$  o un grupo  $-S(O)_q-$  o, si  $n=p=0$ , un átomo de halógeno;

n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

5 p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

q representa 0 o 2;

T representa un grupo cicloalquilo o heterociclilo; y/o

- $i=2$ ;

- R5 representa un átomo de hidrógeno; y/o

10 ▪  $j=0$ ;

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, el grupo  $-(CH_2)_iR_4$  está en la posición para.

Preferiblemente, R2 y R3 forman un grupo ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente ciclobutilo.

15 Preferiblemente, R1 representa un grupo fenilo sustituido con al menos un átomo de halógeno.

Preferiblemente, Z representa un grupo  $-S(O)_q-$  en el que  $q=0$  o 2.

Como compuestos de fórmula (I) que son útiles según la invención, puede hacerse mención de los compuestos elegidos entre:

- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)-metil]-bencenosulfonamida;
- 20 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-naftalen-1-sulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 25 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 30 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 35 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;

- 4-cloro-N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- 5 - N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[(1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metoxi-N-[(1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 10 - N-[(1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil]ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-terc-butoxietil)bencil]ciclopentil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-[2-(pirid-2-iloxi)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 3-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 15 - 4-acetil-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-(metilsulfonil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]-3,3-dimetilciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-1H-imidazol-5-sulfonamida;
- 20 - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclohexil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-3-metilquinolin-8-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]-2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-(metiltio)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[3-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 25 - 3,4-dicloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(4-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- 30 - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]naftalen-2-sulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-4-nitrobencenosulfonamida;
- 4-ciclohexil-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]piridin-3-sulfonamida;
- 35 - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclopropil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]ciclobutil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;

- 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- 5 - 3,5-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-fluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-cloroetyl)encil]ciclobutil}metil)-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida;
- 10 - N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida;

Como compuestos de fórmula (I) que son útiles según la invención, los compuestos preferidos son aquellos elegidos entre:

- 15 2,4-dicloro-N-({1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]encil]ciclobutil}metil)-4-metoxi-bencenosulfonamida
- 2,4-dicloro-N-({1-[4-[2-(ciclopentiltio)etil]encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- 2,4-dicloro-N-({1-[4-[2-(metiltio)etil]encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- 2,4-dicloro-N-({1-[4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- 20 2,4-dicloro-N-({1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-[2-(metilsulfonil)etil]encil]ciclobutil}metil)naftalen-1-sulfonamida
- 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- 3-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- 4-acetil-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- 25 N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-(metilsulfonil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-(metiltio)-bencenosulfonamida
- 3,4-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- 2,4-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-metoxibencenosulfonamida
- 30 N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)naftalen-2-sulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-nitrobencenosulfonamida
- 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- 35 N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida
- 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
- N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida
- 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida

3,5-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida

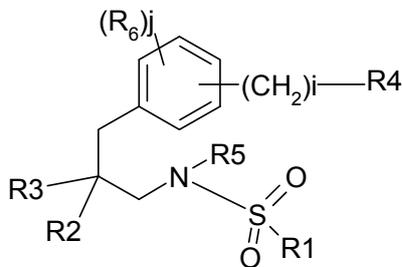
N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-metilbencenosulfonamida

4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida

N-({1-[4-(2-cloroetil)encil]ciclobutil}metil)-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida

- 5 y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.

Según otro aspecto, la presente invención también se refiere a los compuestos de fórmula (I):



(I)

- 10 donde:

▪ R1 representa un grupo de fórmula: -X-(Y)<sub>m</sub>, en el que:

-X representa un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilo o heterociclilo;

- 15 cada uno de los grupos Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo, -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo, o dos grupos Y que juntos forman un grupo arilo o heteroarilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos;

m representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

▪ R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

- 20 ▪ R4 representa un grupo de fórmula -Z-(alquil)<sub>n</sub>-T<sub>p</sub> en el que

Z representa -O- o un grupo -S(O)<sub>q</sub>-, si n=p=0, un átomo de halógeno;

n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo;

- 25 ▪ i representa un número entero mayor o igual a 2;

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo;

- 30 ▪ Cada uno de los grupos R6, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un grupo elegido entre alquilo, O-alquilo y un átomo de halógeno, o un grupo -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>R, -NRR', -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo;

▪ j representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;

- 35 y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables,

con excepción de los compuestos para los que R4 representa un grupo -OH o un grupo -O-tetrahidropirano.

Los compuestos de fórmula (I) que se prefieren especialmente son aquellos para los que:

5     ▪ R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo, -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo o piridilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos; o R1 representa un grupo cicloalquilo, heteroarilo o alquilo; y/o

10    ▪ R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo; o R2 y R3 juntos forman un grupo heterociclilo; y/o

▪ R4 representa un grupo de fórmula -Z-(alquil)<sub>n</sub>-T<sub>p</sub> en el que

Z representa -O- o un grupo -S(O)<sub>q</sub>- o, si n=p=0, un átomo de halógeno;

n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

15    T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo; y/o

▪ i=2;

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo; y/o

▪ j=0;

20    R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y/o

q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables,

25    con excepción de los compuestos para los que R4 representa un grupo -OH o un grupo -O-tetrahidropirano.

Más preferiblemente, un compuesto de fórmula (I) preferido es aquel para el cual:

30    ▪ R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, S(O)<sub>q</sub>-alquilo o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos; y/o

▪ R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo; y/o

▪ R4 representa un grupo de fórmula -Z-(alquil)<sub>n</sub>-T<sub>p</sub> en el que

Z representa -O- o un grupo -S(O)<sub>q</sub>- o, si n=p=0, un átomo de halógeno;

35    n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

q representa 0 o 2;

T representa un grupo cicloalquilo o heterociclilo; y/o

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno; y/o

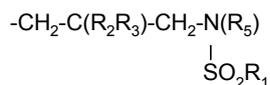
40    ▪ i=2; y/o

▪ j=0; y/o

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables,

con excepción de los compuestos para los que R4 representa un grupo -OH u -O-tetrahidropirano.

Preferiblemente, el grupo  $-(CH_2)_4R_4$  está en la posición para con respecto al grupo



- 5 Preferiblemente, R2 y R3 forman un grupo ciclopentilo o ciclobutilo, más preferiblemente un ciclobutilo. Preferiblemente, R1 representa un grupo fenilo sustituido con al menos un átomo de halógeno. Preferiblemente, Z representa un grupo  $-S(O)_q$  en el que q= 0 o 2.

Como compuestos de fórmula (I) según la invención, puede hacerse mención de cualquier compuesto elegido entre:

- 10 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-naftalen-1-sulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- 15 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 20 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 25 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 30 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;  
 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 35 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;  
 - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;

- N-[(1-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]encil]ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-terc-butoxietil)encil]ciclopentil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-[4-[2-(pirid-2-iloxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-4-(metilsulfonyl)-bencenosulfonamida;
  - 5 - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]-3,3-dimetilciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-[3-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(4-[4-(2-hidroxi)etil]encil]tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]naftalen-2-sulfonamida;
  - 10 - 4-ciclohexil-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]piridin-3-sulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopropil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
  - 15 - 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
  - 3,4,5-trifluoro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 3,5-dicloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 20 - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-3-metilbencenosulfonamida;
  - 4-fluoro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-cloro)etil]encil]ciclobutil)metil]-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
  - 25 - N-(ciclopropilmetil)-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 Como compuestos de fórmula (I) según la invención, los compuestos preferidos son cualquier compuesto elegido entre:
    - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
    - N-[(1-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]encil]ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida
    - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(ciclopentiltio)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
    - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(metiltio)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
    - 35 - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(ciclopentilsulfonyl)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
    - 2,4-dicloro-N-[(1-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]encil]ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
    - N-[(1-[4-[2-(metilsulfonyl)etil]encil]ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida
    - N-[(1-[4-(2-hidroxi)etil]encil]ciclopentil)metil]-4-(metilsulfonyl)-bencenosulfonamida

- 2,4-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)naftalen-2-sulfonamida
  - 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida
  - 5 - 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida
  - 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
  - 3,5-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-3-metilbencenosulfonamida
  - 10 - 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
  - N-({1-[4-(2-cloroetil)bencil]ciclobutil}metil)-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida
  - 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-[(1-[4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - 4-nitro-N-[(1-[4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - 15 - 4-ciclohexil-N-[(1-[4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-[4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil}metil)-naftalen-2-sulfonamida;
- y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 Preferiblemente, la retinopatía es retinopatía diabética. Aún más preferiblemente, la retinopatía está en su fase temprana.
- Según otro aspecto, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inhibir específicamente la caspasa-10 en un paciente que lo necesita, preferiblemente pacientes diabéticos recién diagnosticados y/o pacientes que sufren retinopatía incipiente.
- 25 Según otro aspecto preferido, dicho medicamento es adecuado para la prevención y/o tratamiento de las complicaciones microvasculares de la diabetes, preferiblemente retinopatía.
- Según la presente invención, los radicales alquilo representan radicales a base de hidrocarburos saturados, en una cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono.
- 30 Si son lineales, pueden mencionarse especialmente los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo.
- Si son ramificados o están sustituidos con uno o más radicales alquilo, pueden mencionarse especialmente los radicales isopropilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y 3-metilheptilo.
- 35 El término «perhaloalquilo» significa grupos alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por un átomo de halógeno. Se prefiere especialmente el radical -CF<sub>3</sub>.
- Los radicales alcoxi según la presente invención son radicales de fórmula -O-alquilo, siendo el alquilo según lo definido anteriormente. De forma similar, el término «-O-alquilo perhalogenado» o «-O-perhaloalquilo» significa un grupo alcoxi en el que los hidrógenos del grupo alquilo han sido sustituidos por un átomo de halógeno; se prefiere especialmente el grupo -OCF<sub>3</sub>.
- 40 Entre los átomos de halógeno que se pueden mencionar más especialmente se encuentran los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor.
- Los radicales alqueno representan radicales a base de hidrocarburos en una cadena lineal y comprende una o más sustituciones etilénicas. Entre los radicales alqueno que se pueden mencionar especialmente están los radicales alilo y vinilo.
- 45

Los radicales alqueno representan radicales a base de hidrocarburos en una cadena recta o lineal y comprende una o más insaturaciones aceténicas. Entre los radicales alqueno, se puede mencionar especialmente el acetileno.

- 5 El radical cicloalquilo es un grupo a base de hidrocarburo no aromático, mono, bi o tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 átomos de carbono, especialmente por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, y además los correspondientes anillos que contienen una o más saturaciones.

Arilo o Ar indica un sistema aromático a base de hidrocarburos monocíclico o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono.

- 10 Entre los radicales arilo que se pueden mencionar especialmente están los radicales fenilo y naftilo.

Entre los radicales alquilarilo, se puede mencionar especialmente los radicales bencilo y fenetilo.

- 15 Het indica un grupo heteroarilo; los radicales heteroarilo indican sistemas aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 5 a 10 átomos de carbono, que comprenden uno o más heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Entre los radicales heteroarilo se pueden mencionar pirazinilo, tienilo, oxazolilo, furazanilo, pirroliilo, 1,2,4-tiadiazolilo, naftiridinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, cinolinilo, triazinilo, benzofurazanilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzazaindol, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolicinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, purinilo, 20 quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo y carbazolilo, y además los grupos correspondientes derivados de su fusión o de la fusión con el núcleo fenilo. Los grupos heteroarilo preferidos comprenden tienilo, pirroliilo, quinoxalinilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, carbazolilo y tiadiazolilo y grupos derivados de la fusión con un núcleo fenilo y, más especial- 25 mente, quinolinilo, carbazolilo y tiadiazolilo.

- Los radicales heterociclilo indican sistemas monocíclicos o bicíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados de 5 a 10 átomos de carbono que comprenden uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Entre los grupos heterociclilo, se pueden mencionar especialmente los anillos 30 epoxietilo, oxiranilo, aziridinilo, tetrahidrofurano, dioxolano, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, dioxano, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, tetrahidrotiopirano, ditiano, tiomorfolinilo, dihidrofurano, 2-imidazolinilo, 2,3-pirrolinilo, pirazolinilo, dihidrotiofenilo, dihidropirano, pirano, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridinilo y dihidrotiopirano, y los correspondientes grupos derivados de la fusión con un núcleo fenilo y, más especialmente, epoxietilo, oxiranilo, tetrahidrofurano, dioxolano, pirrolidinilo, tetrahidropirano, 35 dioxano, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo y tetrahidrotiopirano, y más especialmente, el anillo tetrahidropirano.

- La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales minerales relativamente no tóxicas y sales orgánicas de adición de ácido, así como las sales de adición de base de los 40 compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación final de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar independientemente haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma purificada con un ácido orgánico o mineral y aislando las sales así formadas. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido están bromohidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, 45 palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metilen-bis-b-hidroxi-naftolatos, ácido genticico, isetionatos, di-p-toluitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexil sulfamatos y quinatos-laurilsulfonato y análogos. (Véase por ejemplo S.M. Berge y col. "Pharmaceutical Salts" *J. Pharm. Sci.*, 66: pg. 1-19 (1977). Las sales de adición de ácido también se pueden preparar 50 independientemente haciendo reaccionar el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o mineral y aislando las sales así formadas. Las sales de adición de ácido incluyen sales de aminas y sales de metales. Las sales metálicas adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y potasio. Las sales minerales de adición de base adecuadas se preparan a partir de bases metálicas como hidruro sódico, hidróxido 55 sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. Las sales de amina de adición de base adecuadas se preparan a partir de aminas cuya basicidad es suficiente para formar una sal estable e incluyen preferiblemente aminas que se usan a menudo en química médica a causa de su baja toxicidad y su aceptabilidad para el uso médico: amoníaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencil-fenetilamina, dietilamina, 60 piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina,

efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y dicitclohexilamina y análogos.

5 El término «grupo precursor» significa cualquier función química que permite que se forme la función química deseada por medio de una o más reacciones químicas adecuadas denominadas en el presente documento como «reacciones de derivación».

La invención también se refiere a las formas tautoméricas, enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y sales orgánicas o minerales de los compuestos de fórmula general (I).

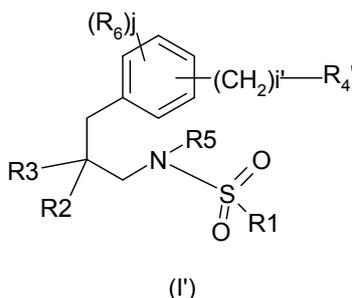
10 Los compuestos de la invención de fórmula (I) como se definen anteriormente que contienen una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica, o ambas, pueden incluir las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables de un ácido orgánico o mineral o de una base orgánica o mineral.

15 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de cualquier método conocido de por sí y/o dentro de la capacidad de una persona experta en la materia, especialmente aquellos descritos por Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, o mediante la aplicación o adaptación de los procesos descritos en los ejemplos que siguen.

Según otro aspecto, la presente invención también se refiere al proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) según lo definido anteriormente.

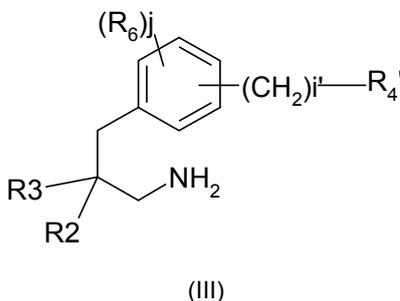
20 Se entiende que los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de un proceso similar, partiendo de materias primas adecuadas.

Según la invención, el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) incluye el paso de preparar un compuesto correspondiente de fórmula (I')



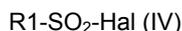
25 en donde R2, R3, R6 y j son según lo definido en la fórmula (I), i' representa 0 o i según lo definido en la fórmula (I) y R4' representa un átomo de hidrógeno, representa R4 según lo definido en la fórmula (I) o representa un grupo -Z-Gp en donde Gp representa un grupo saliente, o alternativamente representa un grupo -CO<sub>2</sub>H,

partiendo de un compuesto de fórmula (III):



30

a través de la acción de un compuesto de fórmula (IV):



35 en donde R1 es según lo definido en la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, seguido opcionalmente, si R5 no es H en la fórmula (I'), por la alquilación del átomo de nitrógeno.

Preferiblemente, el proceso se realiza en presencia de una base, especialmente una base orgánica, como trietilamina, o piridina o 4-dimetilaminopiridina sola o mezclada con trietilamina o,

alternativamente, bases minerales como  $K_2CO_3$  o  $KOH$ , en un medio solvente adecuado, como diclorometano o THF, DMF o piridina, o agua usada preferiblemente con las bases minerales anteriormente mencionadas.

5 El proceso se realiza generalmente a temperatura ambiente y, ocasionalmente, puede ser preferible iniciar la reacción a una temperatura menor o igual a  $0^\circ C$  o a una temperatura elevada (especialmente, en el último caso, si el proceso se realiza en presencia de  $K_2CO_3$ /agua, piridina).

10 Si, en la fórmula (I'),  $i'$  representa  $i$  según lo definido en la fórmula (I) y  $R_4'$  representa un grupo  $-Z-(alquil)_n-Tp$  en donde  $n = p = 0$ , es decir, un grupo  $-ZH$ , se puede obtener el compuesto de fórmula (I) en donde  $n$  y/o  $p$  son distintos de 0, a partir de un compuesto (I') a través de la alquilación del grupo  $-ZH$ . El proceso puede realizarse especialmente a través de la acción de un compuesto de fórmula  $Hal-(alquil)_n-Tp$ , en donde alquilo,  $n$ ,  $T$  y  $p$  son según lo definido en la fórmula (I) y  $Hal$  representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro. El proceso generalmente se realiza en un microondas.

15 El proceso también se puede realizar usando un compuesto de fórmula  $Cl_3C-C(=NH)-O-(alquil)_n-Tp$ , en donde alquilo,  $n$ ,  $T$  y  $p$  son según lo definido en la fórmula (I), o un compuesto similar. El proceso se realiza generalmente en presencia de  $BF_3 \cdot Et_2O$  o un ácido de Lewis adecuado en un medio solvente idóneo, como THF o éter.

20 Si, en la fórmula (I'),  $i'$  representa  $i$  según lo definido en la fórmula (I) y  $R_4'$  representa un grupo  $-Z-Gp$ , en donde  $Gp$  representa un grupo saliente, como el grupo  $-THP$  o un grupo sililo, se puede obtener el compuesto de fórmula (I) en donde  $R_4$  representa un grupo  $-Z-(alquil)_n-Tp$  en donde  $n=p=0$  a partir del compuesto (I') por medio de la eliminación del grupo saliente. El proceso se puede realizar especialmente pasando por una resina, como una resina Dowex, eluyendo con metanol, THF o diclorometano.

25 Si, en la fórmula (I'),  $i'$  representa  $i$  según lo definido en la fórmula (I) y  $R_4'$  representa un grupo  $-CO_2H$ , se puede obtener el compuesto de fórmula (I) en donde  $R_4$  representa un grupo  $-Z-(alquil)_n-Tp$  en donde  $n = p = 0$  a partir del compuesto (I') por medio de la reducción del grupo  $-CO_2H$ . El proceso se puede realizar especialmente usando  $BH_3 \cdot Me_2S$  o  $LiAlH_4$  disuelto en tolueno, THF o éter.

Si, en la fórmula (I'),  $R_5$  representa un átomo de hidrógeno, se puede obtener el compuesto de fórmula (I) a partir del compuesto (I') por medio de la alquilación del grupo  $-NH-$ .

30 El proceso se puede realizar especialmente a través de la acción de un compuesto de fórmula  $Hal-R_5$ , en donde  $R_5$  es según lo definido en la fórmula (I) y  $Hal$  representa un átomo de halógeno.

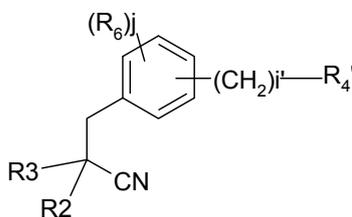
El proceso se realiza generalmente usando una base, especialmente  $t-BuOK$ ,  $KOH$  o  $NaH$ .

35 Si, en la fórmula (I'),  $i'$  representa  $i$  según lo definido en la fórmula (I) y  $R_4'$  representa un grupo  $-Z-(alquil)_n-Tp$  en donde  $n$ ,  $p$ , alquilo y  $T$  son según lo definido en la fórmula (I) y  $Z$  representa  $-S(O)_q-$  en donde  $q=0$ , se puede obtener el compuesto de fórmula (I) en donde  $q$  es distinto de 0 por medio de la oxidación del compuesto de fórmula (I').

El proceso se puede realizar especialmente a través de la acción de cualquier agente oxidante adecuado para una función azufre, como  $mCPBA$ , o alternativamente por medio de peróxido de hidrógeno en un medio solvente, como diclorometano, ácido acético o acetona.

El proceso según la invención también puede incluir el paso de aislamiento del compuesto (I) formado.

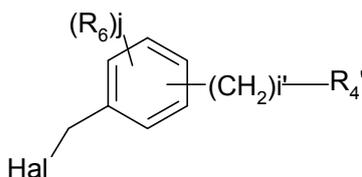
40 El compuesto de fórmula (III) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (V) correspondiente:



(V)

45 en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  y  $j$  son según lo definido en la fórmula (I) e  $i'$  y  $R_4'$  son según lo definido en la fórmula (I'), a través de la reducción de la función nitrilo usando cualquier agente reductor adecuado. El proceso se puede realizar especialmente usando  $BH_3 \cdot Me_2S$  o  $LiAlH_4$  disuelto en tolueno, THF o éter.

El compuesto de fórmula (V) se puede obtener a partir del compuesto de fórmula (VI) correspondiente:



(VI)

en donde R6 y j son según lo definido en la fórmula (I), i' y R4' son según lo definido en la fórmula (I') y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro o bromo,

- 5 a través de la acción de un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en donde R2 y R3 son según lo definido en la fórmula (I').

- 10 El proceso se realiza generalmente usando diisopropilamida de litio (LDA) en presencia de hexametilfosfotriamida (HMPT) o dimetilimidazolidinona en un solvente, como THF, éter o dioxano.

El compuesto de fórmula (VI) está disponible en el mercado o puede prepararse a través de la aplicación o adaptación de métodos conocidos por los expertos en la materia usando materias primas adecuadas o, alternativamente, a través de la aplicación o adaptación de los métodos descritos en los ejemplos.

- 15 De forma similar, los productos de fórmula (IV) y (VII) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por medio de la aplicación o adaptación de métodos conocidos por los expertos en la materia usando materias primas adecuadas.

- 20 Los productos base o los reactivos usados están disponibles en el mercado y/o se puede preparar por medio de la aplicación o adaptación de procesos conocidos, por ejemplo, procesos descritos en los ejemplos de referencia o equivalentes químicos obvios de los mismos.

- 25 En las reacciones descritas anteriormente en este documento, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, si se desea que estén en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar; por ejemplo, véase T.W. Green y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

- 30 El compuesto de fórmula (I) así preparado se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción a través de medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar mediante la destilación de solventes de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de la eliminación por destilación del solvente a partir de la mezcla de la solución, del vertido del resto en agua, seguido de la extracción con un solvente orgánico inmiscible en agua y destilando el solvente del extracto. Además, el producto también se puede purificar, si así se desea, mediante diversas técnicas, como recristalización, reprecipitación o diversas técnicas cromatográficas, especialmente cromatografía en columna o cromatografía en capa fina preparatoria.

- 35 Se apreciará que los compuestos que son útiles según la presente invención puedan contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden ser, independientemente, de configuración R o S. Será aparente para un experto en la materia que determinados compuestos que son útiles según la invención también pueden exhibir isomerismo geométrico. Debe entenderse que la presente invención incluye isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas, de compuestos de la fórmula (I) anterior. Los isómeros de este tipo pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de procesos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas o técnicas de recristalización, o prepararse por separado a partir de isómeros adecuados de sus compuestos intermedios.

- 45 Para los propósitos del presente texto, se entiende que las formas tautoméricas se incluyen en la cita de un grupo determinado, por ejemplo, tio/mercapto u oxo/hidroxilo.

Las sales de adición de ácido se forman con los compuestos que son útiles según la invención, en los que hay una función básica, como un grupo amino, alquilamino o dialquilamino. Se prefieren sales de

- adición de ácido farmacéuticamente aceptables, es decir, no tóxicas. Las sales seleccionadas se eligen de forma óptima de modo que sean compatibles con los vehículos farmacéuticos habituales y adecuados para la administración oral o parenteral. Las sales de adición de ácido de los compuestos que son útiles según la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de procesos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos que son útiles según la presente invención se pueden preparar bien mediante disolución de la base libre en agua, en una solución acuosa basificada o en solventes adecuados que contengan el ácido apropiado, y el aislamiento del solvente mediante evaporación de la solución o mediante la reacción de la base libre y el ácido en un solvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener mediante la concentración de la solución. Entre los ácidos que son adecuados para su uso en la preparación de estas sales están el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, diversos ácidos carboxílicos y sulfónicos orgánicos, como ácido acético, ácido cítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácidos grasos, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecil sulfato, bisulfato, butirato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, glicerofosfato, picrato, pivalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, tiocianato, 2-naftalensulfonato, undecanoato, nicotinato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, canforato, canforsulfonato y similares.
- Las sales de adición de ácido de los compuestos que son útiles según la presente invención pueden regenerarse a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de procesos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales que son útiles según la presente invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácido mediante el tratamiento con un álcali, por ejemplo, solución acuosa de bicarbonato sódico o solución acuosa de amoníaco.
- Los compuestos que son útiles según la presente invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de base mediante la aplicación o adaptación de procesos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales que son útiles según la invención pueden generarse a partir de sus sales de adición de base mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.
- Pueden formarse sales de adición de base si el compuesto que es útil según la invención contiene un grupo carboxilo o un bioisómero suficientemente ácido. Entre las bases que se pueden usar para preparar las sales de adición de base se incluyen preferiblemente aquellas que producen, si se combinan con un ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos cationes no son tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de manera que los efectos inhibidores beneficiosos intrínsecos de la base libre no son anulados por los efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales farmacéuticamente aceptables, entre las que se incluyen las derivadas de las sales de metales alcalinotérreos, dentro del alcance de la presente invención son aquellas procedentes de las siguientes bases: hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc, amoníaco, etilendiamino, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxi metil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares.
- Los compuestos que son útiles según la presente invención pueden prepararse rápidamente, o formarse durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos que son útiles según la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante la recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, usando solventes orgánicos, como dióxano, tetrahidrofurano o metanol.
- Según otro aspecto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula general (I) según lo definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Preferiblemente, dicha composición contiene una cantidad eficaz del compuesto según la invención.
- Preferiblemente, dicha composición se administra a un paciente que la necesita.
- Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden presentarse en formas destinadas a la administración parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.
- Se presentarán, por tanto, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o frascos multidosis, en forma de comprimidos sencillos o recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, obleas, cápsulas de gelatina, pastillas, sobrecillos, polvos, supositorios o cápsulas rectales, soluciones o suspensiones, para uso percutáneo en un solvente polar, o para uso permucoso.

Los excipientes que son adecuados para dichas administraciones son los derivados de celulosa o celulosa microcristalina, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfato de magnesio, almidones, almidones modificados y lactosa para formas sólidas.

5 Para el uso rectal, los excipientes preferidos son la manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol.

Para el uso parenteral, los vehículos de uso más apropiados son agua, soluciones acuosas, soluciones salinas fisiológicas e isotónicas.

La dosificación puede variar dentro de amplios intervalos (0,5 mg a 1.000 mg) dependiendo de la indicación terapéutica y la vía de administración y, además, de la edad y peso del paciente.

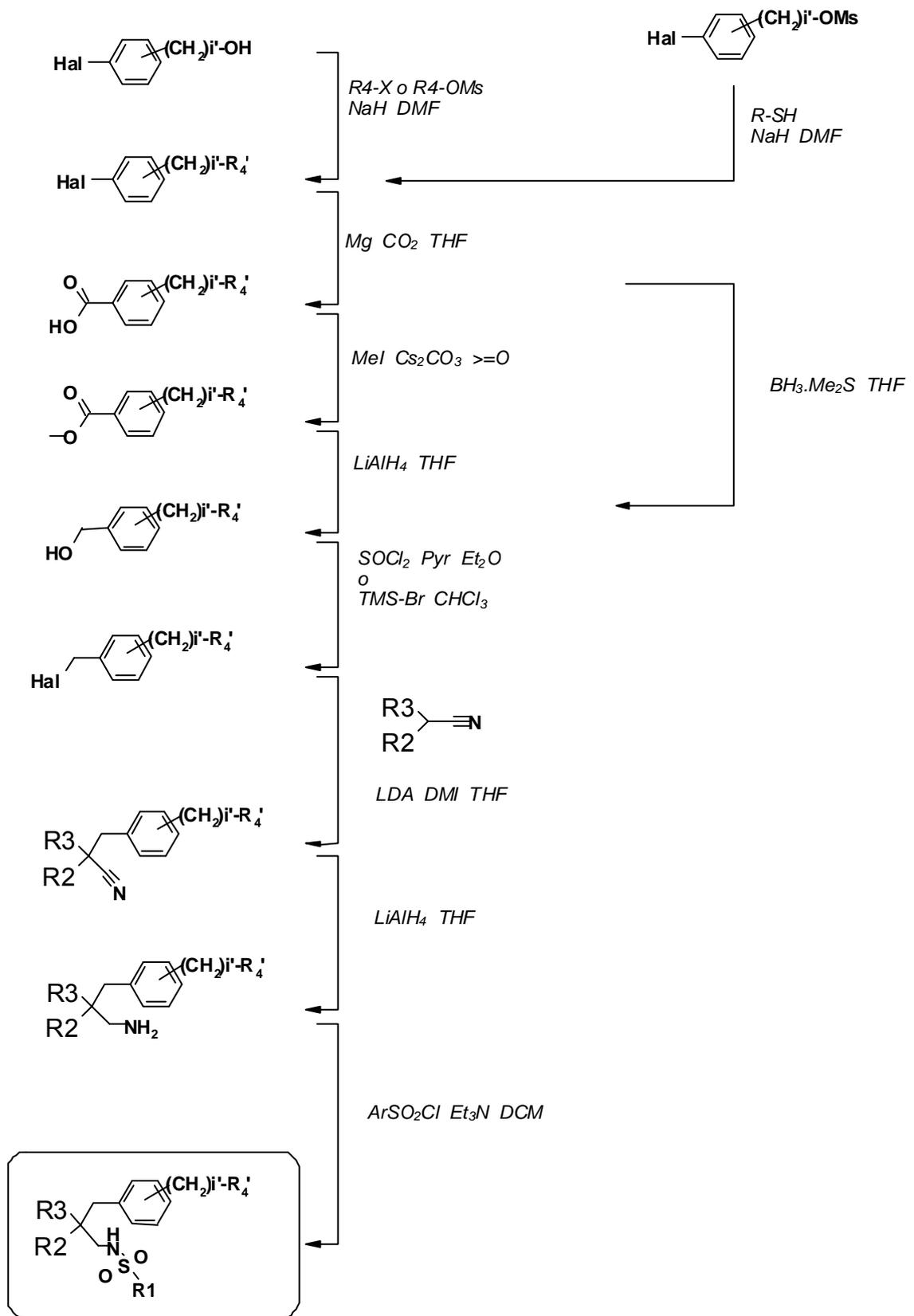
10 Los ejemplos que siguen se proporcionan a modo de ilustraciones no limitantes de la presente invención. Las materias primas están disponibles en el mercado o se pueden preparar por medio de procesos que son conocidos de por sí.

15 La frecuencia del aparato de RMN usado para registrar los espectros protónicos de los ejemplos dados a continuación es de 300 MHz. La abreviatura s denota un singlete; d un doblete; t un triplete; c un cuádruplete y m un multiplete. Los valores se expresan en ppm.

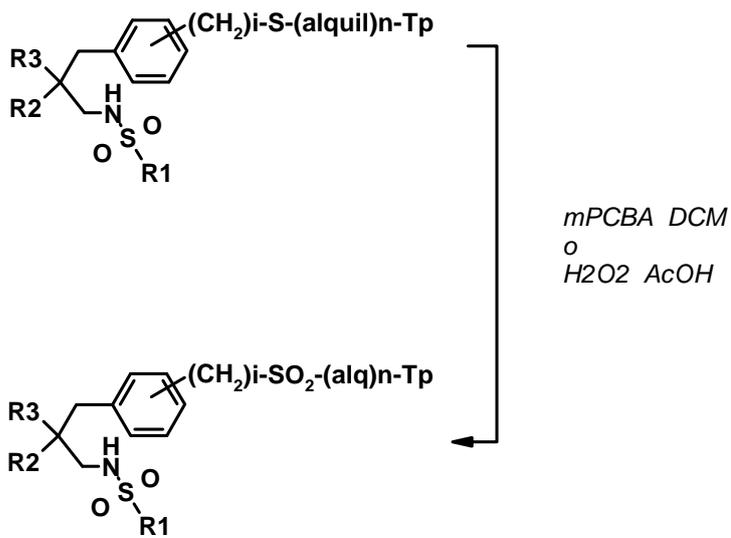
Los espectros de EM-CL se obtienen en un aparato cuadrúpolo simple equipado con una sonda de electronebulización.

Los siguientes esquemas de reacción se proporcionan como ilustraciones no limitantes del proceso según la invención:

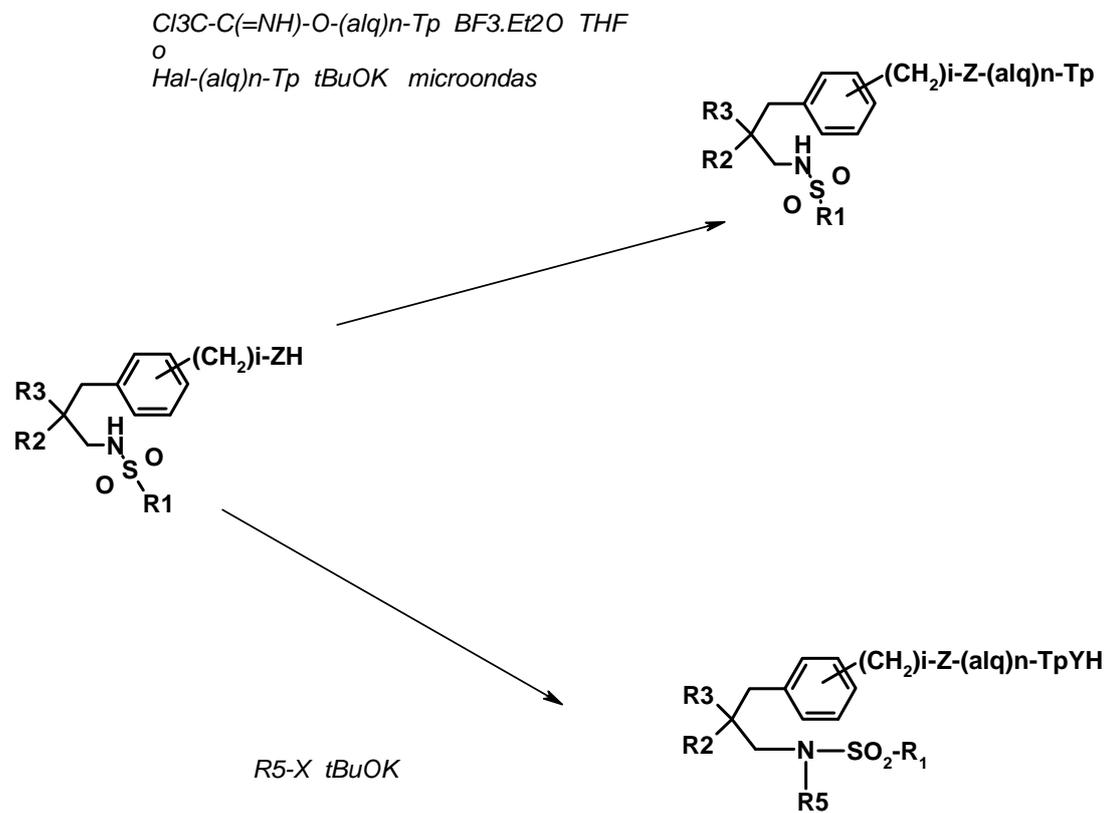
**Ejemplos 1 - 20**



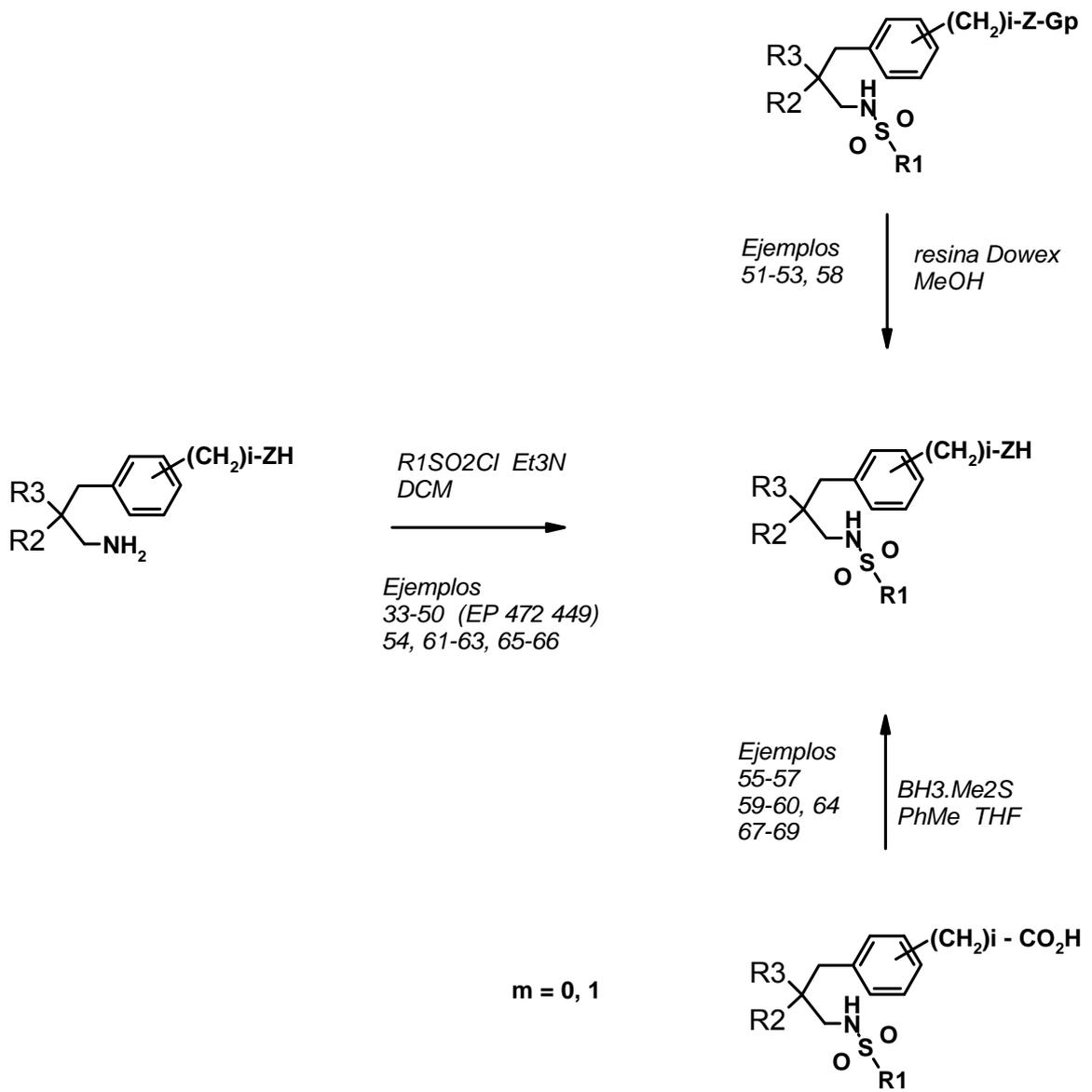
Ejemplos 21-30



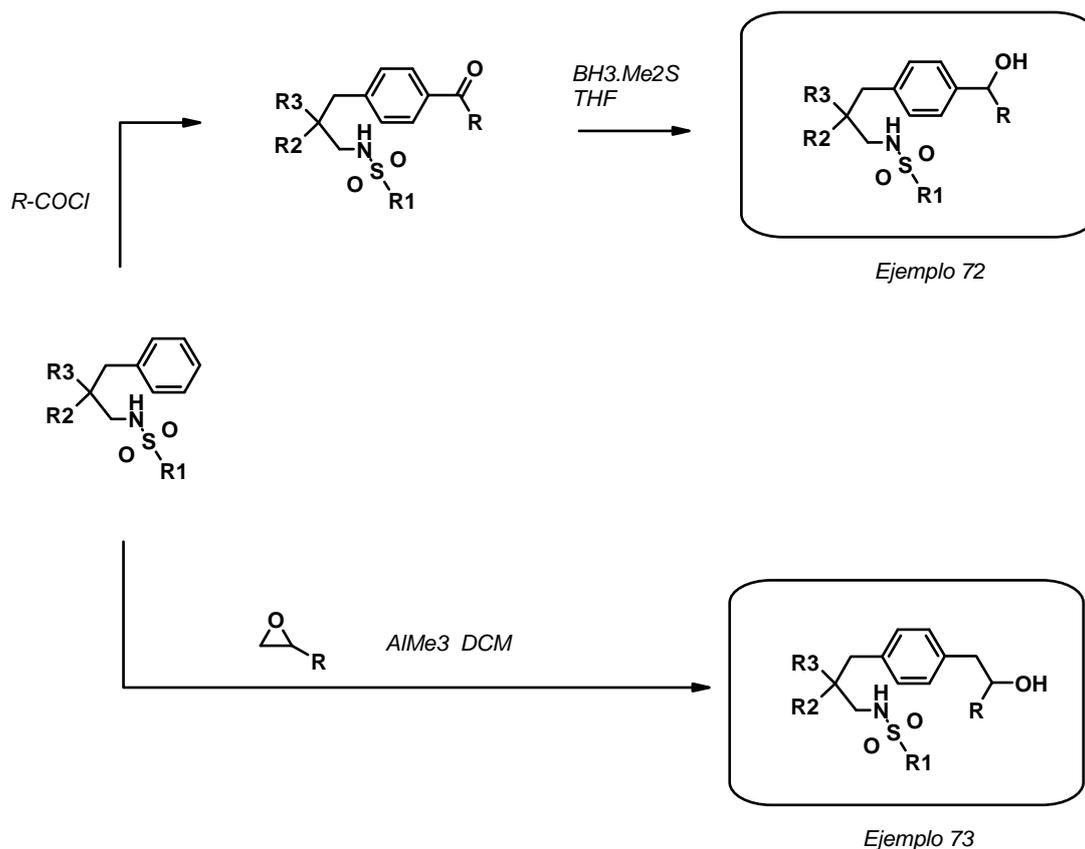
Ejemplos 31-32 e 70-71



Ejemplos 33-69



## Ejemplos 72-73 (eliminar si FG no se ha modificado para incluir los Ejemplos 72 y



## 1.1 EJEMPLO 1

## 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)-metil]-bencenosulfonamida

## 5 a) 1-bromo-4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]benceno

A una suspensión, bajo una atmósfera de nitrógeno, de 656,5 mg (16,4 mmol) de NaH (al 60% en aceite) en 15 ml de DMF se añade durante 10 minutos una solución de 3 g (14,9 mmol) de 2-(4-bromofenil)etanol en 5 ml de DMF. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el medio de reacción se enfría a 10°C y se añade una solución de 2,4 g (17,9 mmol) de (bromometil)ciclopropano en 10 ml de DMF durante 15 minutos.

Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío para obtener un aceite. Después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida o gel de sílice en una mezcla de diclorometano/heptano (4/1), se obtienen 1,94 g del compuesto esperado.

Rendimiento: 51,0%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,0 (m, 1 H), 2,8 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 3,3 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,2 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H)

## b) Ácido 4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]benzoico

A una solución de 949,2 mg (3,7 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1a, en 3 ml de THF se añade gota a gota una mezcla, bajo una atmósfera de nitrógeno, compuesta por 90,5 mg (3,7 mmol) de limaduras de magnesio, 2 ml de THF y un cristal de yodo. El medio de reacción se mantiene, entonces, a reflujo durante 1 hora, hasta que el magnesio ha desaparecido. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte sobre 10 mg de hielo seco triturado.

Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente con agitación, seguido de la adición de 50 ml de éter etílico y se acidifica con HCl al 16%. La fase orgánica recuperada se lava con agua y luego se extrae con 3 x 10 ml de una solución de NaOH 1N.

La fase acuosa básica se acidifica con HCl al 16% para dar un precipitado blanco que se lava con agua. Después de secar al vacío, se obtienen 417 mg de un sólido blanco.

Rendimiento: 50,9%

5 RMN (DMSO- $d_6$ ): 0,1 (m, 2 H), 0,4 (m, 2 H), 0,9 (m, 1 H), 2,9 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,2 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 7,4 (m, J=8,2 Hz, 2 H), 7,9 (m, 2 H), 12,8 (s, 1 H)

c) {4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]fenil}metanol

10 A una solución, bajo una atmósfera de nitrógeno, de 410 mg (1,9 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1b, en 100 ml de THF, se añadieron 1,024 ml (2 mmol) de  $BH_3 \cdot Me_2S$  (solución 2 M en tolueno). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se añadieron 39,5 ml de agua, 89,5 ml de tolueno y 283 mg (1,1 equivalentes) de  $K_2CO_3$  disueltos en 39,5 ml de agua. Después de la separación de las fases mediante decantación se recupera la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con 80 ml de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre  $Na_2SO_4$  y se concentran al vacío para obtener 299 mg de un aceite amarillo. Este aceite se recoge en 35 ml de metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente.

15 Después de eliminar el sobrenadante y concentrar el residuo al vacío, se obtienen 258 mg de aceite.

Rendimiento: 67,0%

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,6 (s, 1 H), 2,9 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,7 (s, 2 H), 7,3 (m, 4 H)

d) 1-(clorometil)-4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]benceno

20 A una mezcla de 256 mg (1,24 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1c se añaden 0,12 ml (1,49 mmol) de piridina y 5 ml de éter etílico a 0°C, 0,108 ml (1,49 mmol) de cloruro de tionilo. Después de agitar durante 30 minutos a 0°C, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente.

25 Después de agitar durante 16 horas, se añadieron 10 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra al vacío para obtener 248 mg de un aceite amarillo.

Rendimiento: 89,0%

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 2,9 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,6 (s, 2 H), 7,3 (m, 4 H)

e) 1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutanocarbonitrilo

30 A una solución, bajo una atmósfera de nitrógeno, de 0,169 ml (1,2 mmol) de diisopropilamina en 2,5 ml de THF, mantenida a -30°C, se añaden 0,75 ml (1,2 mmol) de n-butil-litio (solución 1,6 M en hexano) durante 10 minutos. Después de agitar durante 15 minutos a -30°C, se añaden 0,172 ml (1,57 mmol) de 1,3-dimetil-2-imidazolidinona a -60°C durante 15 minutos. A continuación, se añaden 88,43 mg (1,09 mmol) de ciclobutanocarbonitrilo disuelto en 0,75 ml de THF durante 10 minutos a -70°C. La solución naranja obtenida se agita durante una hora a -70°C, tras lo cual se añaden 245 mg (1,09 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1d disuelto en 0,75 ml de THF durante 10 minutos. Después de agitar durante 2 horas a -70°C, el medio de reacción naranja se vierte en 15 ml de agua, se acidifica con HCl 1 N y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $Na_2SO_4$  y se concentra al vacío para obtener un aceite amarillo. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en diclorometano, se obtienen 141 mg de un aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 48,0%

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 2,1 (m, 4 H), 2,5 (m, 2 H), 2,9 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 7,2 (m, 4 H)

45 f) [(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]amina

50 A una suspensión, bajo una atmósfera de nitrógeno, de 49,31 mg (1,3 mmol) de  $LiAlH_4$  en 3 ml de THF se añaden 140 mg (0,52 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1e disueltos en 2 ml de THF. Después de agitar durante 4 horas a reflujo, el exceso de hidruro se destruye con agua y se añaden 10 ml de éter etílico y 2 g de  $Na_2SO_4$ . Después de filtrar y concentrar al vacío, el residuo se recoge en 15 ml de agua, se acidifica con 16% de HCl, se lava con éter etílico y luego se lleva a pH 10 con una solución de NaOH. Esta fase acuosa se extrae con éter.

La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío para obtener 96,8 mg de un aceite incoloro, el cual se usa sin purificación.

Rendimiento: 87,0%

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,0 (m, 2 H), 0,3 (m, 2 H), 0,9 (m, 1 H), 1,7 (m, 8 H), 2,5 (s, 2 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,1 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,5 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 6,9 (m, 4 H)

g) 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)-metil]-bencenosulfonamida

10 A una solución de 96,8 mg (0,31 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 1f, en 1 ml de diclorometano, se añaden 0,129 ml (0,92 mmol) de trietilamina, seguido de la adición durante cinco minutos a -20°C de una solución de 83,184 mg (0,34 mmol) de cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo en 0,5 ml de diclorometano. Después de agitar durante 30 minutos a -20°C y durante 3 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se vierte en 10 ml de agua y se extrae con diclorometano.

La fase orgánica, lavada con agua y secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra al vacío para obtener un sólido pastoso, que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en cloroformo. Se obtienen 98 mg de un sólido color crema.

15 Rendimiento: 66,0%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 2,9 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,8 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,5 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,6 Hz, 1 H)

EM-CL: EN+ 482,3 484,3 486,3 2 átomos de cloro

20 **1.2 EJEMPLOS 2 - 5**

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 1.

Tabla 1

Ej.	Ar	RMN	CL-EM
2	4-Clorofenilo	0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 2,9 (m, 4 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,3 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 470,3 472,3 1 átomo de cloro
3	4-Metilfenilo	0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 6 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (s, 2 H), 2,9 (m, 4 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,2 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,1 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 428,4 450,4
4	1-Naftilo	0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,7 (m, 6 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 4,4 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 6,8 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 6,9 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (m, 1 H), 8,1 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,2 (dd, J=7,3, 1,2 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=8,6 Hz, 1 H)	EN+ 464,4 486,4
5	4-Metoxifenilo	0,2 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 1,1 (m, 1 H), 1,8 (m, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 2,9 (m, 4 H), 3,3 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 3,6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,1 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H)	EN+ 444,4

## 1.3 EJEMPLO 6

4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida

## 5 a) 1-bromo-4-[2-(ciclopentiloxi)etil]benceno

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1a, partiendo de ciclopentilmetano sulfonato (J. Am. Chem. Soc. (1997) 119, 2125).

Rendimiento: 36%

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (m, 8 H), 2,8 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,5 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H)

## b) Ácido 4-[2-(ciclopentoxi)etil]benzoico

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1b, partiendo del compuesto obtenido en el Ejemplo 6a.

Rendimiento: 60,0%

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,5 (m, 8 H), 2,8 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,5 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,8 (m, 1 H), 7,3 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,8 (m, 2 H), 12,8 (s, 1 H)

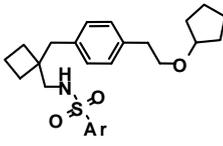
## c) Metil 4-[2-(ciclopentiloxi)etil]benzoato

- Una mezcla de 2,97 g (12,68 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6b, 8,26 g (25,35 mmol) de carbonato de cesio y 50 ml de acetona se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido por la adición de 1,578 ml (25,35 mmol) de yoduro de metilo. Después de agitar durante 16 horas, el medio de reacción se concentra al vacío, se recoge en éter etílico, se lava con agua y se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .
- Después de concentrar al vacío, se obtienen 2,95 g de un aceite amarillo.
- Rendimiento: 94%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6 (m, 8 H), 2,9 (t,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 3,6 (t,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 7,3 (m, 2 H), 7,9 (m, 2 H)
- d) {4-[2-(ciclopentiloxi)etil]fenil}metanol
- A una suspensión de 1,353 g (35,64 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 60 ml de THF, bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden 2,95 g (11,88 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 6c disuelto en 15 ml de THF. El medio de reacción se mantiene a reflujo durante 3,5 horas. Después de enfriar, se añaden 10 ml de agua gota a gota, seguido de la adición de 100 ml de éter etílico. El precipitado formado se elimina por filtración. El precipitado se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y luego se concentra al vacío para obtener un aceite, el cual se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en diclorometano. Se obtienen 1,92 g de aceite.
- Rendimiento: 73%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 (m, 9 H), 2,8 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,5 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,8 (m, 1 H), 4,6 (s, 2 H), 7,2 (m, 4 H)
- e) 1-(bromometil)-4-[2-(ciclopentiloxi)etil]benceno
- A una solución de 1,92 g (8,715 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 6d, en 28 ml de cloroformo, se añaden 1,725 g (13,07 mmol) de bromuro de trimetilsililo en 8 ml de cloroformo. Después de agitar una hora a temperatura ambiente, se añaden 60 ml de diclorometano y la mezcla se lava con agua y luego se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de concentrar al vacío, se obtienen 2,39 g de un aceite amarillo, el cual se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en diclorometano. Se obtienen 2,21 g de aceite.
- Rendimiento: 90%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6 (m, 8 H), 2,8 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,5 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,8 (m, 1 H), 4,4 (s, 2 H), 7,2 (m, 4 H)
- f) 1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutanocarbonitrilo
- Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1e.
- Rendimiento: 32%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,6 (m, 8 H), 2,1 (m, 4 H), 2,5 (m, 2 H), 2,8 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 3,6 (t,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 7,2 (m, 4 H)
- g) [(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]amina
- Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1f.
- Rendimiento: 48%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,7 (m, 16 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 3,6 (t,  $J=7,5$  Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 7,1 (m, 4 H)
- h) 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida
- Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1g, partiendo del cloruro de 4-clorobencenosulfonilo.
- Rendimiento: 88%
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,7 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,6 (t,  $J=7,4$  Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 4,2 (t,  $J=6,3$  Hz, 1 H), 6,9 (d,  $J=8,0$  Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)
- EM-CL: EN+ 462,3 464,3 484,3 486,2 1 átomo de cloro

## 1.4 EJEMPLOS 7 A 10

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 6.

Tabla 2

Ej.	Ar	RMN	CL-EM
			
7	2,4-Diclorofenilo	1,7 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, J=7,2, 7,2 Hz, 4 H), 3,6 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,9 (dd, J=5,4, 3,5 Hz, 1 H), 4,8 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,5 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,4 Hz, 1 H)	EN+ 496,2 498,2 500,2 518,2 520,2 522,2 2 átomos de cloro
8	4-Metilfenilo	1,7 (m, 14 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 4,2 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 442,4 464,3
9	4-Metoxifenilo	1,7 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, J=14,2, 7,0 Hz, 4 H), 3,6 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 3,9 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,1 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H)	EN+ 480,4 EN- 456,4
10	1-Naftilo	1,7 (m, 14 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,5 (t, J=7,5 Hz, 2 H), 3,9 (dd, J=5,2, 3,7 Hz, 1 H), 4,4 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 6,8 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 6,9 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,1 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,2 (dd, J=7,3, 1,0 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=8,4 Hz, 1 H)	EN+ 500,3

## 5 1.5 EJEMPLO 11

## 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida

## a) 1-bromo-4-[2-(ciclopentiltio)etil]benceno

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1a, partiendo de 2-(4-bromofenil)etil-metanosulfonato (Carbohydr. Res. (2003) 338, 29) y ciclopentanotiol.

10 Rendimiento: 79%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (m, 4 H), 1,7 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,1 (m, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H)

## b) Ácido 4-[2-(ciclopentiltio)etil]benzoico

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1b.

15 Rendimiento: 59%

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,5 (m, 6 H), 1,9 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 3,1 (m, 1 H), 7,4 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,9 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 12,8 (s, 1 H)

## c) Metil 4-[2-(ciclopentiltio)etil]benzoato

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 6c.

20 Rendimiento: 95%

RMN (DMSO- $d_6$ ): 1,5 (m, 6 H), 1,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 3,0 (m, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 7,2 (m, 2 H), 7,9 (t,  $J=8,1$  Hz, 2 H)

d) {4-[2-(ciclopentiltio)etil]fenil}metanol

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 6d.

5 Rendimiento: cuantitativo

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (m, 7 H), 1,8 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 3,0 (m, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 7,2 (m, 4 H)

e) 1-(clorometil)-4-[2-(ciclopentiltio)etil]benceno

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1d.

10 Rendimiento: 30%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (m, 4 H), 1,7 (m, 2 H), 1,9 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,1 (m, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 7,1 (d,  $J=8,0$  Hz, 2 H), 7,3 (m, 2 H)

f) 1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutanocarbonitrilo

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1e.

15 Rendimiento: 55%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (m, 4 H), 1,8 (m, 2 H), 2,1 (m, 3 H), 2,2 (m, 3 H), 2,5 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 3,0 (s, 2 H), 3,2 (m, 1 H), 7,3 (m, 4 H)

g) [(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]amina

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1f.

20 Rendimiento: 63%

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,7 (m, 4 H), 2,0 (m, 12 H), 2,8 (s, 2 H), 3,0 (m, 6 H), 3,2 (m, 1 H), 7,2 (m, 4 H)

h) 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida

Obtenido trabajando como en el Ejemplo 1g, partiendo del cloruro de 4-clorobencenosulfonilo.

Rendimiento: 81%

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,7 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 6 H), 3,1 (m, 1 H), 4,2 (t,  $J=6,2$  Hz, 1 H), 7,0 (d,  $J=8,0$  Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)

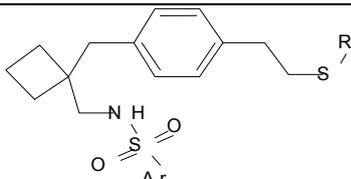
EM-CL: EN- 476,4 478,4 1 átomo de cloro

### 1.6 EJEMPLOS 12 A 20

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 11.

30

Tabla 3

				
Ej.	R	Ar	RMN	CL-EM
12	Ciclopentilo	2,4-Diclorofenilo	1,8 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 6 H), 3,1 (m, 1 H), 4,8 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,1 (m, J=8,1 Hz, 4 H), 7,4 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,5 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,5 Hz, 1 H)	EN+ 512,2 514,2 516,2 534,1 536,1 538,0 EN- 510,2 512,2 514,2 2 átomos de cloro
13	Ciclopentilo	4-Metilfenilo	1,8 (m, 14 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 6 H), 3,1 (m, 1 H), 4,2 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 458,2 480,2
14	Ciclopentilo	4-Metoxifenilo	1,7 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 6 H), 3,1 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,1 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 474,2 496,2 EN- 472,3
15	Ciclopentilo	1-Naftilo	1,7 (m, 12 H), 2,0 (dd, J=7,2, 5,0 Hz, 2 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (m, 6 H), 3,1 (m, 1 H), 4,4 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 6,8 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 6,9 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,1 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,2 (dd, J=7,2, 1,1 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=8,2 Hz, 1 H)	EN+ 494,3 516,2
16	Metilo	4-Clorofenilo	1,8 (m, 6 H), 2,1 (s, 3 H), 2,7 (m, 4 H), 2,8 (m, 4 H), 4,2 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 6,9 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 424,1 426,1 1 átomo de cloro
17	Metilo	2,4-Diclorofenilo	1,8 (m, 6 H), 2,1 (s, 3 H), 2,8 (m, 8 H), 4,8 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (t, J=2,2 Hz, 1 H), 8,0 (d, J=8,4 Hz, 1 H)	EN+ 458,1 460,1 462,2 EN- 456,2 458,2 460,2 2 átomos de cloro
18	Metilo	4-Metilfenilo	1,8 (m, 6 H), 2,1 (s, 3 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (m, 4 H), 2,8 (m, 4 H), 4,1 (m, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,7 (d, J=8,2 Hz, 2 H)	EN+ 404,2 426,2
19	Metilo	4-Metoxifenilo	1,8 (m, 6 H), 2,1 (s, 3 H), 2,7 (m, 4 H), 2,8 (m, 4 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (m, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,1 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 420,2 442,2
20	Metilo	1-Naftilo	1,7 (m, 6 H), 2,1 (s, 3 H), 2,6 (m, 4 H), 2,8 (m, 4 H), 4,4 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 6,8 (m, 2 H), 6,9 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (m, 1 H), 8,1 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 8,2 (dd, J=7,3, 1,2 Hz, 1 H), 8,6 (d, J=8,6 Hz, 1 H)	EN+ 440,2 462,2

**1.7 EJEMPLO 21**4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonyl)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida

A una solución de 20 mg (0,042 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 11, en 1 ml de diclorometano, se añaden 28,125 mg (0,125 mmol) de ácido metacloroperbenzoico.

- 5 Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se disuelve con 10 ml de éter etílico y se lava dos veces con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y luego con agua, tras lo cual la fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentrar al vacío y purificar mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (98/2), se obtienen 21 mg de un sólido beige claro.

- 10 Rendimiento: 98%

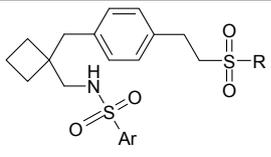
RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,9 (m, 14 H), 2,7 (s, 2 H), 2,9 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 3,2 (m, 5 H), 4,2 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 7.0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H)

EM-CL: EN+ 510,3 512,3 1 átomo de cloro

**1.8 EJEMPLOS 22 A 30**

- 15 Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 21.

Tabla 4

Ej.	R	Ar	RMN	EM-CL
				
22	Ciclopentilo	2,4-diclorofenilo	1,7 (m, 4 H), 1,9 (m, 10 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,3 (m, 1 H), 4,8 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,4 (dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1 H), 7,5 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 1 H)	ES+ 544,1 546,1 548,1 566,1 568,1 517,1 2 átomos de cloro
23	Ciclopentilo	4-metilfenilo	1,7 (m, 4 H), 1,9 (m, 10 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,1 (m, 4 H), 3,3 (m, 1 H), 4,1 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,3 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 490,3 512,3 EN- 488,4
24	Ciclopentilo	4-metoxifenilo	1,7 (m, 4 H), 1,9 (m, 10 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,1 (m, 4 H), 3,3 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,0 (m, 6 H), 7,8 (m, 2 H)	EN+ 506,3 528,3 EN- 504,4
25	Ciclopentilo	1-naftilo	1,7 (m, 14 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,1 (m, 4 H), 3,3 (m, 1 H), 4,4 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,9 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,1 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,2 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 1 H), 8,6 (d, J = 8,2 Hz, 1 H)	EN+ 526,3 548,3 EN+ 524,4
26	Metilo	4-clorofenilo	1,7 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 2,9 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 4,2 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H)	EN- 454,3 456,3
27	Metilo	2,4-diclorofenilo	1,7 (m, 2 H), 1,9 (m, 4 H), 2,8 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 4,8 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,4 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,5 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,0 (d, J = 8,5 Hz, 1 H)	EN- 488,3 490,3 492,3 2 átomos de cloro
28	Metilo	4-metilfenilo	1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 4 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 2,8 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 4,2 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,3 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,7 (d, J = 8,4 Hz, 2 H)	ES+ 436,3 458,3 ES- 434,4
29	Metilo	4-metoxifenilo	1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 4 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 5 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 4 H), 7,7 (m, 2 H)	ES+ 452,2 474,1 ES- 450,2
30	Metilo	1-naftilo	1,6 (m, 2 H), 1,8 (m, 4 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 3,1 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 4,4 (t, J = 6,3 Hz, 1 H), 6,8 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,9 (m, 2 H), 7,5 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,7 (m, 2 H), 8,0 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,1 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,2 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,6 (d, J = 8,6 Hz, 1 H)	ES- 470,4

**1.9 EJEMPLO 31**

N-({1-[4-(2-terc-butoxi)etil]bencil}ciclohexil)metil-4-metilbencenosulfonamida

- 5 A una solución de 50 mg (0,129 mmol) de N-({1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil)metil)-4-metilbencenosulfonamida (EP 472 449) en 0,4 ml de THF se añaden, a temperatura ambiente, 25,4 µl (0,138 mmol) de 2,2,2-tricloroetanimidoato de terc-butilo, seguido de 3 µl de éterato de trifluoruro de boro. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, se añaden 10 ml de éter etílico al medio de reacción, seguido del lavado con una solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y luego con agua, y del secado de la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de concentrar al vacío y purificar el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (9/1), se obtienen 8,2 mg de aceite.

Rendimiento: 14%

- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,3 (m, 2 H), 1,5 (m, 15 H), 2,4 (s, 3 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,1 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,3 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,7 (d, J=8,0 Hz, 2 H)

EM-CL: EN+ 466,3

### 1.10 EJEMPLO 32

- 15 4-cloro-N-[(1-[4-[2-(pirid-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida:

- Una mezcla de 30 mg (0,074 mmol) de 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil)metil]bencenosulfonamida (EP 472 449), 130 µl (1,48 mmol) de 2-fluoropiridina y 16,576 mg (0,148 mmol) de carbonato potásico se irradia en un microondas (600 W max.), a una temperatura máxima de 120°C durante 4 minutos. El medio de reacción sin procesar se purifica mediante EM-CL preparativa para obtener 8 mg del compuesto esperado.

20

Rendimiento: 22,3%

EM-CL: EN+ 485,5 487,5 1 átomo de cloro

### 1.11 EJEMPLOS 33 A 50

Estos ejemplos se obtuvieron como se describe en la patente EP 472 449.

- 25 **1.12 EJEMPLO 51**

#### N-({1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil)metil]naftalen-2-sulfonamida

Se lavan 2 g de resina Dowx 50 W X8-400 sucesivamente en una columna de cromatografía con 50 ml de HCl 6 N, 100 ml de agua y, a continuación, 50 ml de metanol.

- 30 Esta resina lavada se añade a una solución de 114 mg (0,225 mmol) de N-[(1-[4-[2-tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]bencil]ciclopentil)metil]naftalen-2-sulfonamida (EP 472 449) en 5 ml de metanol.

Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la resina se elimina por filtración y luego se lava con metanol. Los filtrados combinados se concentran para obtener 90 mg del compuesto esperado.

Rendimiento: 94,6%

- 35 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,5 (s, 1 H), 3,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,2 (t, J=6,6 Hz, 1 H), 6,9 (m, 4 H), 7,6 (m, 2 H), 7,8 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1 H), 8,0 (m, 3 H), 8,4 (d, J=1,5 Hz, 1 H)

EM-CL: EN+ 424,3 EN- 422,3

### 1.13 EJEMPLOS 52 Y 53

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 51.

40

Tabla 5

Ej.	Ar	RMN	EM-CL
52	4-nitrofenilo	1,5 (m, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,5 (s, 1 H), 3,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,3 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,1 (m, 2 H), 8,0 (m, 2 H), 8,3 (m 2 H), 7,8 (m, 2 H)	EN+ 419,3 EN- 417,3
53	4-ciclohexilfenilo		EN+ 456,3 EN- 454,3

**1.14 EJEMPLO 54**N-((1-[4-(2-hidroxiethyl)benzil]ciclopentil)metil)piridin-3-sulfonamida

- 5 A una mezcla de 300 mg (1,086 mmol) de 2-(4-{{1-(aminometil)-ciclopentil}metil}fenil)etanol (EP 472 449), 30 ml de diclorometano y 537,6 µl (3,857 mmol) de trietilamina se añaden gota a gota, a -20°C, una solución de 310,1 mg (1,222 mmol) de cloruro de 3-piridinsulfonilo en 10 ml de diclorometano. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente lentamente (durante 3 horas) y se agita durante 2 horas más. El medio de reacción se lava entonces con agua y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de
- 10 concentrar la fase orgánica al vacío, el aceite obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano/metanol (99/1). Se obtienen 266 mg de un sólido blanco amorfo.

Rendimiento: 55,3%

- 15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,4 (m, 8 H), 2,6 (m, 6 H), 3,5 (m, 2 H), 4,6 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 7,0 (m, 4 H), 7,6 (m, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 8,2 (dd, J=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,8 (m, 1 H), 8,9 (d, J=1,3 Hz, 1 H)

EM-CL: EN+ 375,3 EN- 373,3

**1.15 EJEMPLO 55**4-cloro-N-((1-[4-(2-hidroxiethyl)benzil]ciclopropil)metil)-bencenosulfonamida

- 20 A una solución de 200 mg (0,508 mmol) de ácido (4-{{1-((4-cloro-fenil)sulfonil)amino}metil)ciclopropil}metil}fenil)acético (EP 472 449) en 10 ml de THF se añaden, a 15°C, 280 µl (0,559 mmol) de una solución de BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S 2 M en tolueno. Después de calentar a temperatura ambiente, el medio de reacción se agita durante 2 horas.

- 25 Mientras se mantiene el medio de reacción a 20°C, se añaden 6 ml de agua y 6 ml de tolueno, seguido de la adición de 77,2 mg (0,559 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disuelto en 6 ml de agua y, a continuación, de 6 ml adicionales de tolueno.

Después de la separación de las fases por decantación, la fase orgánica se lava con agua y, a continuación, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra al vacío para obtener 236 mg de un sólido blanco puro.

Rendimiento: cuantitativo

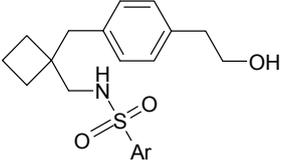
- 30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,4 (m, 2 H), 0,5 (m, 2 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,9 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 7,0 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)

EM-CL: EN- 378,2 380,2 1 átomo de cloro

**1.16 EJEMPLOS 56 Y 57**

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 55.

Tabla 6

Ej.	Ar	RMN	EM-CL
			
<b>56</b>	4-clorofenilo	1,8 (m, 6 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,1 (s, 1 H), 7,0 (d, J=7,9 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,7 (d, J=8,7 Hz, 2 H)	EN- 392,2 394,2 1 átomo de cloro
<b>57</b>	4-metilfenilo	1,8 (m, 6 H), 2,4 (m, 3 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,8 (m, 2 H), 4,1 (m, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)	EN+ 374,3 396,2 EN- 372,3

5

**1.17 EJEMPLO 58**2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 51.

Rendimiento: 89,8%

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (m, 8 H), 2,7 (s, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,9 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 3,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,7 (m, 1 H), 7,1 (m, 4 H)

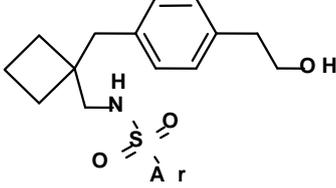
EM-CL: EN+ 446 464 486

**1.18 EJEMPLOS 59 Y 60**

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 55.

15

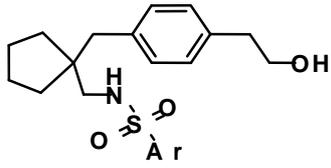
Tabla 7

Ej.	Ar	RMN	EM-CL
			
<b>59</b>	4-metilfenilo	1,5 (m, 8 H), 2,4 (s, 3 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 4,2 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,3 (d, J=8,4 Hz, 2 H), 7,7 (d, J=8,4 Hz, 2 H)	EN+ 388,3 410,3 EN- 386,3
<b>60</b>	fenilo	1,4 (m, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,2 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 5,3 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 3 H), 7,8 (m, 2 H)	EN+ 374,3 396,3 EN- 372,3

## 5 1.19 EJEMPLOS 61 A 63

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 54.

Tabla 8

Ej	A	RMN	EM-CL
			
61	3,4,5-trifluorofenilo	1,5 (m, 8 H), 2,6 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (m, 2 H), 3,9 (c, J=6,2 Hz, 2 H), 4,1 (t, J=6,4 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H)	EN- 426,4
62	3,5-diclorofenilo	1,5 (m, 8 H), 2,6 (m, 2 H), 2,7 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 4,1 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (m, 2 H)	EN- 440,4 442,4 444,4 2 átomos de cloro
63	3-metilfenilo	1,5 (m, 8 H), 2,4 (s, 3 H), 2,6 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,8 (m, J=6,4, 6,4 Hz, 2 H), 4,1 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 5,3 (s, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,4 (m, 2 H), 7,6 (m, 2 H)	EN+ 388,4 410,4 EN- 386,5

**1.20 EJEMPLO 64**5 4-fluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 55.

Rendimiento: 97,4

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,7 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 2,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 3,5 (s, 1 H), 3,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,1 (t, J=6,5 Hz, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,2 (m, 2 H), 7,8 (m, 2 H)

10 EM-CL: EN+ 392,4 414,4 EN- 390,4

**1.21 EJEMPLO 65**4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida

Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 54.

Rendimiento: 55,9%

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,4 (m, 8 H), 2,6 (m, 2 H), 2,7 (m, 2 H), 2,8 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,8 (m, 2 H), 4,2 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 5,3 (m, 1 H), 7,0 (m, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,7 (m, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 8,1 (s, 1 H)

**1.22 EJEMPLO 66**2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida

a) 1-[4-(2-hidroxietyl)encil]ciclobutanocarbonitrilo

20 A una solución, bajo atmósfera de nitrógeno, de 12,649 ml (90 mmol) de diisopropilamina en 180 ml de THF, mantenida a -20°C, se añaden 56,25 ml (90 mmol) de una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano. Después de agitar durante 15 minutos, se añade una solución de 6,652 g (82 mmol) de ciclo-butanocarbonitrilo en 20 ml de THF. Después de agitar durante 30 minutos a -20°C, se añade una solución de 24,6 g (82 mmol) de 2-[2-(4-etilfenil)etoxi]tetrahydro-2H-pirano en 60 ml de THF. El medio de reacción se agita a -20°C durante una hora y luego a temperatura ambiente durante 24 horas.

25

- 5 A continuación, se añaden 3,2 ml de agua y 160 ml de tolueno, se agita la mezcla enérgicamente durante 30 minutos y la fase orgánica se lava entonces sucesivamente con solución de NaCl saturada, con 10% de solución de HCl (dos veces) y posteriormente de nuevo con solución acuosa de NaCl saturada. La fase orgánica, secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra al vacío para obtener 24,1 g de aceite, que se usa sin purificación adicional.
- Se lava sucesivamente una resina Dowex 500W X8-400 (65 g) con HCl 6 N (500 ml), H<sub>2</sub>O (500 ml) y luego metanol (500 ml). Después de la filtración, se añade una solución compuesta de 24,1 g de aceite obtenido anteriormente y 200 ml de metanol. La mezcla se agita durante 6 horas a temperatura ambiente y se deja reposar durante 16 horas.
- 10 Después de la filtración y concentración del metanol, se obtienen 15,6 g de un aceite marrón.
- Rendimiento: 88%
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,3 (m, 5 H), 2,6 (m, 2 H), 3,0 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 3,1 (s, 2 H), 4,0 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 7,4 (m, 4 H)
- EM-CL: (EN+) 431,3 (2M+H)
- 15 b) 2-(4-{[1-(aminometil)ciclobutil]metil}fenil)etanol
- Obtenido según el método de trabajo del Ejemplo 1f, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 66a.
- Rendimiento: cuantitativo
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (m, 7 H), 2,4 (s, 2 H), 2,7 (m, 4 H), 3,6 (m, 4 H), 7,0 (m, 4 H)
- 20 EM-CL: (EN+) 220,2
- c) 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida
- Obtenido según el método de trabajo del Ejemplo 54, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 66b y cloruro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonilo.
- Rendimiento: 22,0%
- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,9 (m, 6 H), 2,8 (s, 2 H), 3,0 (m, 4 H), 3,7 (m, 2 H), 4,8 (t, J=6,1 Hz, 1 H), 7,1 (m, 4 H)
- EM-CL: EN- 466,3 468,3 1 átomo de cloro

### 1.23 EJEMPLO 67

#### N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclobutil}metil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida

- a) Ácido [4-({1-([4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)amino}metil)ciclopentil]metil]fenil]acético
- 30 A una solución compuesta de 335,436 mg (2,427 mmol) de carbonato potásico, 200 mg (0,809 mmol) de ácido (4-({1-(aminometil)ciclopentil}metil)acético (EP 472 449) y 35 ml de agua se añaden 257,471 mg (0,889 mmol) de cloruro de 4-nitro-3-(trifluorometil)fenilsulfonilo. La mezcla de reacción se mantiene a 80°C durante 2,5 horas. Después de enfriar, se lava con éter etílico. La fase acuosa se lleva a pH 1 con una solución de HCl y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para obtener 177,6 mg del compuesto esperado.
- 35 Rendimiento: 43,9%
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,6 (m, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (d, J=6,3 Hz, 2 H), 3,6 (s, 2 H), 4,6 (t, J=6,3 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 7,9 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 8,1 (m, 1 H), 8,2 (d, J=1,7 Hz, 1 H)
- b) N-({1-[4-(2-hidroxietil)bencil]ciclopentil}metil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida
- 40 Obtenidos según el método de trabajo del Ejemplo 55.
- Rendimiento: 62%
- RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,5 (d, J=41,2 Hz, 8 H), 2,6 (s, 2 H), 2,8 (m, 4 H), 3,9 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 4,2 (t, J=6,2 Hz, 1 H), 7,0 (m, J=8,0 Hz, 2 H), 7,1 (m, 2 H), 8,0 (m, J=8,4 Hz, 1 H), 8,1 (m, 1 H), 8,2 (s, 1 H)
- EM-CL: EN- 485,4

**1.24 EJEMPLO 68**N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida

5 Una mezcla de 30 mg (0,08 mmol) del compuesto preparado en el Ejemplo 57, 311,5 µl (3,212 mmol) de (bromometil)ciclopropano y 27,03 mg (0,241 mmol) de carbonato potásico se irradia en un microondas a 600 W a 110°C durante 8 minutos.

El medio de reacción, recogido en acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se concentra al vacío.

El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo (9/1) para obtener 20,6 mg de sólido.

10 Rendimiento: 60%

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,0 (m, 2 H), 0,3 (m, 2 H), 0,7 (m, 1 H), 1,4 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 2,0 (m, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 2,7 (m, 4 H), 3,0 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 3,2 (s, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 4,6 (m, 1 H), 7,1 (m, 4 H), 7,4 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H)

EM-CL: EN+ 428,4 450,4

**15 1.25 EJEMPLO 69**4-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida

Obtenido según el método de trabajo del Ejemplo 68, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 56.

Rendimiento: 16,7%

20 EM-CL: EN+ 448,4 450,4 470,4 472,4 (1 átomo de cloro)

PRUEBAS BIOQUÍMICAS**2. OBJETIVO**

Demostración de la inhibición de la actividad de la caspasa elegida mediante un método de fluorescencia en tiempo retardado.

**25 3. PRINCIPIO DEL MÉTODO**

Las caspasas son cisteína proteasas que tienen una especificidad estricta de escisión de sus sustratos después de un resto de ácido aspártico.

30 El sustrato usado es un tetrapéptido específico para esta caspasa, que tiene en uno de sus extremos un marcador de europio fluorescente (W1284) y en el otro extremo un amortiguador de fluorescencia de europio quelado (QSy-7): Eu-W1284-CIETDK-QSy-7. El europio quelado (W1284) y el amortiguador de fluorescencia (QSy-7) son moléculas protegidas y propiedad de Wallac Oy, una división de Perkin Elmer.

35 La caspasa escinde el sustrato, liberando el amortiguador. De este modo, mediante la excitación a 340 nm, la señal emitida por la fluorescencia del europio se lee en un lector WALLAC Victor<sup>2</sup> a 615 nm.

Se detectará un producto capaz de inhibir la actividad de esta enzima mediante la inhibición de la fluorescencia con respecto a la fluorescencia detectada en la muestra incubada sin inhibidores (100%).

**4. PROCEDIMIENTO****40 > Reactivos**

45 • Tampón de reacción de las caspasas: Pipes (piperazina-N,N'-bis[ácido 2-etanosulfónico]), sacarosa, EDTA-Na<sub>2</sub> (sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético), CHAPS (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato) y DTT (ditiotreitól) se obtienen de Sigma, el hidróxido sódico (NaOH) como solución 1 N, NaCl y DMSO son de grado analítico y se obtienen de Merck, y el agua destilada se obtiene de BDH Laboratories.

• Sustratos de las caspasas: el sustrato para las caspasas 2 y 3 es Eu-W1284-CDEVDK-QSy-7, el sustrato para la caspasa-6 es Eu-W1284-CVEIDK-QSy-7, el sustrato para las caspasas 8 y 10 es

Eu-W1284-CIETDK-QSy-7 y el sustrato para la caspasa-9 es Eu-W1284-CLEHDK-QSy-7 y todos ellos se obtienen de Wallac Oy, una división de Perkin Elmer.

- Caspasas recombinantes humanas: las caspasas 2, 3, 6 y 10 se obtienen de Biomol, excepto la caspasa-8 y la caspasa-9, que se obtienen de Calbiochem, una división de Merck Biosciences.
- 5
- Inhibidores estándar de caspasas: el inhibidor irreversible elegido como estándar para la caspasa-2 es z-(benciloxicarbonil)-D(OMe)VAD(OMe)-fmk (fluorometil cetona), z-D(OMe)E(OMe)VD(OMe)-fmk para la caspasa-3, z-VE(OMe)ID(OMe)-fmk para la caspasa-6, z-IE(OMe)TD(OMe)-fmk para la caspasa-8 y la caspasa-10 y z-LE(OMe)HD(OMe)-fmk para la caspasa-9. Todos los inhibidores se obtienen de Calbiochem, una división de Merck Biosciences.
- 10
- Los inhibidores específicos de la caspasa-10 se obtienen de la síntesis química sobre la base de la fórmula 1 y se suministran en forma de polvo.
- Preparación
- Tampón de caspasas (H.R. Stennicke y col., J. Biol. Chem. 272 (1997) 25719-25723): Pipes 20 mM, NaCl 100 mM, DTT 10 mM, CHAPS al 0,1%, sacarosa al 10%, EDTA 1 mM, pH 7,2. El tampón se prepara en 9/10 del volumen final y se conserva a 4°C, seguido de la adición de 1/10 del volumen de DTT (100 mM) preparado en el momento el día del ensayo.
- 15
- Sustratos: conservados a -80°C y descongelados en hielo durante 5-10 min. Después de granular el polvo, se abre el matraz y se recoge el contenido en 0,4 ml de H<sub>2</sub>O destilada para obtener una concentración final de 10 µM. La disolución se continúa durante 15 minutos en hielo y entonces el sustrato está listo para su uso o puede dividirse en alícuotas y conservarse a -80°C. El sustrato se diluye 25x en el tampón de caspasas (400 nM) y a continuación se deposita (10 µl) en el pocillo de ensayo a una concentración final de 120 nM (dilución 1/3,3).
- 20
- Caspasas: todas las caspasas, excepto la caspasa-9 que está liofilizada, se suministran en forma de solución (50 U/µl). Están listas para su uso o pueden dividirse en alícuotas y conservarse a -80°C. El ensayo se realiza con 25 U de caspasa por pocillo, se toma el volumen de enzima (50 U/µl) adaptado al número de pocillos y se diluye 40x en el tampón de caspasas (1,25 U/µl). Se distribuyen 20 µl de esta solución por pocillo de la placa de ensayo. En el caso de la caspasa-9, el liofilizado se reconstituye en PBS (1 U/µl) y diluye 20x en el tampón de caspasas (0,05 U/µl). El ensayo se realiza con 1 U de enzima por pocillo, distribuyendo 20 µl de la solución diluida por pocillo.
- 25
- Inhibidores estándar: los inhibidores estándar se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. Se analizan a Cl<sub>20</sub> y Cl<sub>50</sub> sobre las caspasas que inhiben (véase la siguiente tabla). Las concentraciones mencionadas en la tabla son las concentraciones finales en los pocillos de ensayo.
- 30

	Cl <sub>50</sub>	Cl <sub>20</sub>
z- DVAD – fmk	450 nM	3 µM
z- DEVD – fmk	600 nM	1,5 µM
z- VEID – fmk	1 µM	3 µM
z-LEHD – fmk	40 nM	200 nM
z- IETD – fmk (caspasa-8)	800 nM	1,5 µM
z- IETD – fmk (caspasa-10)	15 nM	80 nM

- 35
- Los inhibidores estándar para Cl<sub>20</sub> y Cl<sub>50</sub> se diluyen a concentraciones intermedias en DMSO (por ejemplo: 23,5 µM para z-IETD-fmk a 80 nM para la caspasa-10 y 4,41 µM para 15 nM) y todos prediluidos (1/26,67) en el tampón de caspasas (1,5 µl en 40 µl (volumen final) del tampón de caspasas). A continuación se distribuyen en los pocillos usando esta solución para alcanzar la concentración final de Cl<sub>20</sub> o Cl<sub>50</sub>, es decir 3 µl en 33 µl del volumen de reacción final (dilución 1/11). De este modo, la concentración final de DMSO en el pocillo es del 0,3% (v/v) final. El factor z como se describe en Zhang y col., J. Biomol. Screen. 4 (1999) 67-73 es siempre superior a 0,5 para todos los inhibidores estándar enumerados en la tabla anterior, analizados a Cl<sub>50</sub> y comparados con el respectivo control sin inhibición (100%).
- 40

- Inhibidores específicos de la caspasa-10: los productos sintéticos se disuelven en DMSO a una concentración de 20 mM. Se prepara una dilución intermedia (1/6,6) en DMSO diluyendo 10 µl de la solución concentrada en 66 µl de DMSO (volumen final). A continuación se prediluyen (1/26,67) en el tampón de caspasas, como para los inhibidores estándar, diluyendo 1,5 µl de esta solución en 40 µl de tampón (volumen final). Los inhibidores se distribuyen a continuación en los pocillos para alcanzar la concentración de cribado final (10 µM), es decir, 3 µl en 33 µl de volumen de reacción final (dilución 1/11) y una concentración final de DMSO de 0,3% (v/v) en el pocillo.

➤ Protocolo:

- 10 El ensayo se realiza en placas de microensayo negras de 384 o 96 pocillos (CO-STAR) con una superficie sin tratar. Los volúmenes y el protocolo se optimizaron para su uso automatizado.

PRUEBA (volumen total = 33 µl)	BLANCO (volumen total = 33 µl)
➤ 20 µl de tampón con enzima	➤ 20 µl de tampón
➤ 3 µl de inhibidor o estándar / prediluido en DMSO	➤ 3 µl prediluido en DMSO
➤ 10 µl de sustrato	➤ 10 µl de sustrato

La incubación tiene lugar durante 3 horas y 30 minutos a temperatura ambiente antes de leer la fluorescencia en tiempo retardado en el lector WALLAC Victor<sup>2</sup> con los filtros correspondientes para la fluorescencia del europio (filtro de excitación: 340 nm, filtro de emisión: 615 nm).

- 15 Los inhibidores que tienen una señal ≤ 60% del control sin inhibidor (100%) y que son específicos para la caspasa-10, es decir, que no inhiben (≥ 60% del control) las otras caspasas, se seleccionan para la determinación de la  $CI_{50}$  en la caspasa-10 y en las otras caspasas.

- Determinación de la  $CI_{50}$  en la caspasa-10 y en las otras caspasas: especificidad de inhibición: usando el mismo protocolo descrito previamente, los inhibidores seleccionados por su especificidad de inhibición de la caspasa-10 a 10 µM, se analizan a continuación desde 100 nM a 200 µM sobre la caspasa-10 y luego sobre las otras caspasas (2, 3, 6, 8 y 9). Los inhibidores se diluyen usando soluciones con concentraciones de menos de 20 mM en DMSO y luego se prediluyen en el tampón de caspasas. Estas prediluciones se preparan diluyendo 5 µl de la solución madre en 40 µl de tampón de caspasas (volumen final) y los diferentes puntos del intervalo de concentración (0,123; 0,37; 1,11; 3,3; 10; 25; 50; 75; 100 y 200 µM) se consiguen en el pocillo distribuyendo 3 µl de estas soluciones en 33 µl de volumen final (dilución 1/11). De forma similar, se prediluye el inhibidor estándar de la caspasa-10 a  $CI_{50}$  y a  $CI_{20}$  diluyendo 5 µl de la solución madre (7,9 µM en DMSO para  $CI_{50}$ , 80 nM) en 40 µl de tampón de caspasas. Para los valores de  $CI_{50}$ , la concentración final de DMSO en los pocillos es del 1% en lugar del 0,3% en el protocolo de cribado. Para los inhibidores específicos de la caspasa-10, los valores de  $CI_{50}$  se determinan de este modo en todas las caspasas. El factor de especificidad para la caspasa-10 se calcula según el siguiente cociente:

Factor de especificidad = cociente [ $CI_{50}$  de caspasa x /  $CI_{50}$  de caspasa-10]

con x = 2, 3, 6, 8 o 9

Los resultados se resumen en la tabla siguiente:

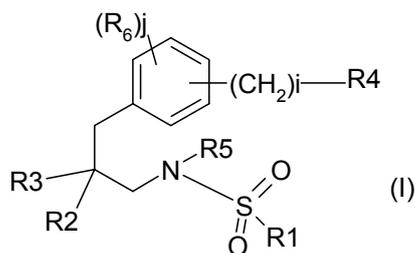
35

ES 2 362 111 T3

Ej.	CI <sub>50</sub> de inhibición (nM)					
	Caspasa-2	Caspasa-3	Caspasa-6	Caspasa-8	Caspasa-9	Caspasa-10
1	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	220
5	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.588
12	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	216
17	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	214
22	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	705
27	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	235
30	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	4.460
33	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	1.701
34	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.495
35	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	2.881
36	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	9.662
43	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	5.123
45	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	297
46	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	179
47	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	5.506
49	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.142
50	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.160
51	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	281
52	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.694
56	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	989
57	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	3.051
58	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	46719	143
59	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	4.061
61	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	1.788
62	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	6.215
63	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	6.563
65	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>2.5000	250
66	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	>200.000	393

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



5 para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la retinopatía, en cuya fórmula (I):

▪ R1 representa un grupo de fórmula:  $-X-(Y)_m$ , en el que:

-X- representa un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilo o heterociclilo;

10 Cada uno de los grupos Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -O-perhaloalquilo, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo o -perhaloalquilo, o dos grupos Y que juntos forman un grupo arilo o heteroarilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos;

m representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

▪ R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;

15 ▪ R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(alquil)_n-T_p$

donde

-Z- representa -O- o un grupo  $-S(O)_q-$  o, si  $n=p=0$ , un átomo de halógeno o un grupo -OH;

T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo;

n representa un número entero elegido entre 0 y 1;

20 p representa un número entero elegido entre 0 y 1;

▪ i representa un número entero mayor o igual a 2;

▪ R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo;

25 ▪ Cada uno de los grupos R6, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un grupo elegido entre un grupo alquilo, O-alquilo, un átomo de halógeno y un grupo -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>R, -NRR', -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo;

▪ j representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 y 4;

R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

30 q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;

y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables.

2. Uso según la reivindicación 1, en donde R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -O-perhaloalquilo, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo o piridilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos; o R1 representa un grupo cicloalquilo, heteroarilo o alquilo.

35

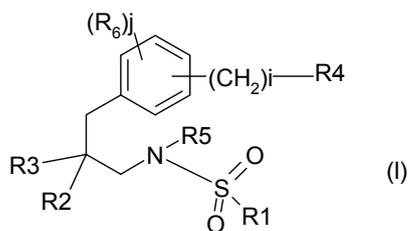
3. Uso según una de las dos reivindicaciones precedentes, en el que R1 representa un grupo fenilo sustituido con al menos un átomo de halógeno.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo; o R2 y R3 juntos forman un grupo heterociclilo.
5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(alquil)_n-T_p$  en donde  
 Z representa -O- o un grupo  $-S(O)_q-$  o, si  $n=p=0$ , un átomo de halógeno o un grupo -OH;  
 i representa 2;  
 n representa un número entero elegido entre 0 y 1;  
 p representa un número entero elegido entre 0 y 1;
- 10 T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z representa un grupo  $-S(O)_q-$  en donde  $q = 0$  o 2.
7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo.
- 15 8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.
9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $i = 2$ .
10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $j = 0$ .
- 20 11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo  $-(CH_2)_iR_4$  está en posición para.
12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los compuestos se eligen entre:
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 25 - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-naftalen-1-sulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 30 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 35 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 40 - 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;

- N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 5 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 10 - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(terc-butoxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(pirid-2-iloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 15 - 3-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-acetil-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-(metilsulfonil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-(trifluorometoxi)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil]-3,3-dimetilciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 20 - N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-1H-imidazol-5-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclohexil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-3-metilquinolin-8-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil]-2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-(metiltio)-bencenosulfonamida;
- 25 - 4-cloro-N-[(1-{3-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 3,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-metoxibencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(4-{4-[2-(hidroxietil)bencil}tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-bencenosulfonamida;
- 30 - N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]naftalen-2-sulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-4-nitrobencenosulfonamida;
- 4-ciclohexil-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]-bencenosulfonamida;
- 35 - N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopentil)metil]piridin-3-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclopropil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(hidroxietil)bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;

- N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 5 - 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- 3,5-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-metilbencenosulfonamida;
- 4-fluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- 10 - N-({1-[4-(2-cloroetil)encil]ciclobutil}metil)-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida;
- N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
- N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida;
- 13. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la retinopatía, preferiblemente la retinopatía está en su fase temprana.
- 15

14. Compuesto de fórmula (I)



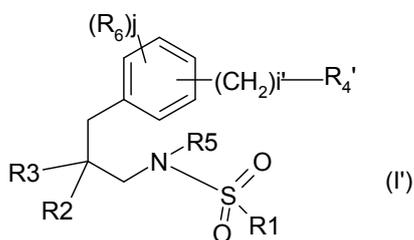
donde:

- 20 - R1 representa un grupo de fórmula:  $-X(Y)_m$ , en el que:
  - X representa un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, alquilo o heterocicliilo;
- 25 cada uno de los grupos Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>q</sub>-alquilo, -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo, o dos grupos Y que juntos forman un grupo arilo o heteroarilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos;
- m representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;
- R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo o heterocicliilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo;
- R4 representa un grupo de fórmula  $-Z-(alquil)_n-T_p$  en el que
- 30 Z representa -O- o un grupo -S(O)<sub>q</sub>- o, si n=p=0, un átomo de halógeno;
- n representa un número entero elegido entre 0 y 1;
- p representa un número entero elegido entre 0 y 1;
- T representa un grupo cicloalquilo, heterocicliilo o heteroarilo;
- i representa un número entero mayor o igual a 2;
- 35 - R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo;

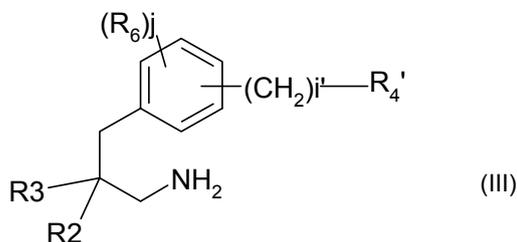
- Cada uno de los grupos R6, que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un grupo elegido entre alquilo, O-alquilo y un átomo de halógeno, o un grupo -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>R, -NRR', -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo;
  - j representa un número entero elegido entre 0, 1, 2, 3 y 4;
- 5 R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
- q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2;
- y, además, las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los ésteres y las sales farmacéuticamente aceptables,
- 10 con excepción de los compuestos para los que R4 representa un grupo -OH o un grupo -O-tetrahidropirano.
- 15 15. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 14, en donde R1 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno y un grupo -alquilo, -O-alquilo, -CO-alquilo, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo, -O-perhaloalquilo o -perhaloalquilo, o dos sustituyentes que juntos forman un grupo fenilo o piridilo fusionado al núcleo fenilo al que están unidos; o R1 representa un grupo cicloalquilo, heteroarilo o alquilo.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, en el que R2 y R3 juntos forman un grupo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo; o R2 y R3 juntos forman un grupo heterociclilo.
- 20 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para el que R4 representa un grupo de fórmula -Z-(alquil)<sub>n</sub>-T<sub>p</sub> en donde
- Z- representa -O- o un grupo -S(O)<sub>q</sub>- o, si n=p=0, un átomo de halógeno;
- n representa un número entero elegido entre 0 y 1;
- p representa un número entero elegido entre 0 y 1;
- 25 T representa un grupo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo.
18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, para el que i = 2.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, para el que R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos cicloalquilo.
- 30 20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, para el que j = 0.
21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, para el que R y R', que pueden ser idénticos o diferentes, independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.
- 35 22. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, para el que q representa un número entero elegido entre 0, 1 y 2.
23. Compuesto elegido entre:
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)-metil]-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
  - 40 - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-naftalen-1-sulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
  - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
  - 45 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;

- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 5 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 10 - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(metiltio)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metil-bencenosulfonamida;
- 15 - N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-4-metoxi-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(ciclopentilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-metil-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 20 - 4-metoxi-N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(metilsulfonil)etil]bencil}ciclobutil)metil]naftalen-1-sulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-terc-butoxietil)bencil}ciclopentil]metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(pirid-2-iloxi)etil]bencil}ciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-4-(metilsulfonil)-bencenosulfonamida;
- 25 - 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}-3,3-dimetilciclobutil)metil]-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{3-(2-hidroxi)etil}bencil}ciclopentil]metil)-bencenosulfonamida;
- 2,4-dicloro-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(4-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil]naftalen-2-sulfonamida;
- 30 - 4-ciclohexil-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil]piridin-3-sulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopropil]metil)-bencenosulfonamida;
- 4-cloro-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclobutil]metil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclobutil]metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- 35 - 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-bencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-4-metilbencenosulfonamida;
- N-[(1-{4-[2-(2-hidroxi)etil]bencil}ciclopentil]metil)-4-metilbencenosulfonamida;

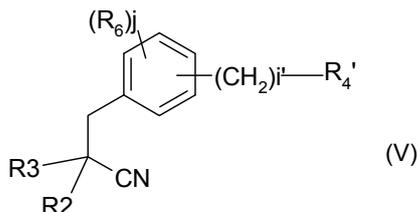
- 3,4,5-trifluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - 3,5-dicloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-metilbencenosulfonamida;
  - 4-fluoro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-bencenosulfonamida;
  - 5 - 4-cloro-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
  - N-({1-[4-(2-cloroetil)encil]ciclobutil}metil)-2,3,4,5,6-pentafluorobencenosulfonamida;
  - N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclopentil}metil)-4-nitro-3-(trifluorometil)-bencenosulfonamida;
  - N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-4-metilbencenosulfonamida;
  - 4-cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-({1-[4-(2-hidroxietil)encil]ciclobutil}metil)-bencenosulfonamida;
- 10 24. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende el paso de preparar un compuesto de la correspondiente fórmula (I'):



- 15 en donde R2, R3, R6 y j son según lo definido en la fórmula (I) en la reivindicación 14, i' representa 0 o i según lo definido en la fórmula (I) en la reivindicación 14 y R4' representa un átomo de hidrógeno, representa R4 según lo definido en la fórmula (I) en la reivindicación 14 o representa un grupo -Z-Gp en donde Gp representa un grupo saliente, o alternativamente representa un grupo -CO<sub>2</sub>H, partiendo de un compuesto de fórmula (III):

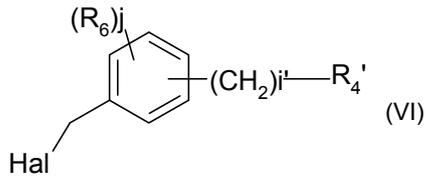


- a través de la acción de un compuesto de fórmula (IV):
- 20 R1-SO<sub>2</sub>-Hal (IV)
- en donde R1 es según lo definido en la fórmula (I) en la reivindicación 14 y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, seguido opcionalmente, si R5 es distinto de H en la fórmula (I), por la alquilación del átomo de nitrógeno.
- 25 25. Proceso según la reivindicación 24, en el que el compuesto de fórmula (III) se obtiene a partir del compuesto de la correspondiente fórmula (V)



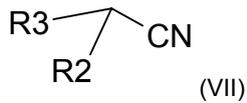
en donde R2, R3, R6 y j son según lo definido en la fórmula (I) en la reivindicación 14 e i' y R4' son según los definidos en la fórmula (I'), a través de la reducción de la función nitrilo usando cualquier agente reductor adecuado.

26. Proceso según la reivindicación 25, en el que el compuesto de fórmula (V) se obtiene a partir del compuesto de la correspondiente fórmula (VI):



5 en donde R6 y j son según se define en la fórmula (I) en la reivindicación 14, i' y R4' son como se define en la fórmula (I') según la reivindicación 14 y Hal representa un átomo de halógeno, como cloro o bromo,

a través de la acción de un compuesto de fórmula (VII):



en donde R2 y R3 son según lo definido en la fórmula (I').

10 27. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según lo definido en la reivindicación 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.