

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 811**

51 Int. Cl.:  
**C07C 309/24** (2006.01)  
**C07C 309/29** (2006.01)  
**C07C 311/16** (2006.01)  
**C07C 311/21** (2006.01)  
**C07D 207/263** (2006.01)  
**C07D 207/333** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/10** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04719463 .4**  
96 Fecha de presentación: **11.03.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1606248**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Ácidos sulfónicos, sus derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:  
**14.03.2003 EP 03005783**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**31.08.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**31.08.2012**

73 Titular/es:  
**DOMPE S.P.A.**  
**VIA CAMPO DI PILE**  
**I-67100 L'AQUILA, IT**

72 Inventor/es:  
**ALLEGRETTI, Marcello;**  
**ARAMINI, Andrea;**  
**CESTA, Maria Candida;**  
**BERTINI, Riccardo;**  
**BIZZARRI, Cinzia y**  
**COLOTTA, Francesco**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 386 811 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**

Ácidos sulfónicos, sus derivados y composiciones farmacéuticas que los contienen.

**Breve descripción de la invención**

5 La presente invención se refiere a ácidos sulfónico y sus derivados, y a composiciones farmacéuticas que los contienen, que se usan en la prevención y el tratamiento del daño tisular debido al reclutamiento exacerbado de neutrófilos polimorfonucleares (leucocitos PMN) en los sitios de inflamación.

**Estado de la técnica**

10 Células sanguíneas concretas (macrófagos, granulocitos, neutrófilos, polimorfonucleares) responden a estímulos químicos (cuando son estimulados por sustancias denominadas quimiocinas) migrando en un gradiente de concentraciones del agente estimulante, a través de un proceso que se denomina quimiotaxis. Los principales agentes estimulantes conocidos o quimiocinas están representados por los productos de degradación del complemento C5a, algunos N-formil péptidos generados por la lisis de la superficie bacteriana o péptidos de origen sintético, tal como formal-metionil-leucil-fenilalanina (f-MLP) y, principalmente, por diversas citocinas, incluida la interleucina 8 (IL-8, también conocida como CXCL8). La interleucina-8 es un factor quimiotáctico endógeno producido por la mayoría de las células nucleadas, tales como fibroblastos y macrófagos.

15 En algunas afecciones patológicas, marcadas por un reclutamiento exacerbado de neutrófilos, un daño tisular más intenso en el lugar se asocia con la infiltración de células neutrofilicas. Recientemente se ha demostrado ampliamente el papel de la activación neutrofilica en la determinación del daño asociado con la reperfusión postisquemia y la hipoxia pulmonar.

20 La actividad biológica de la IL-8 está mediada por la interacción de la interleucina con los receptores de membrana CXCR1 y CXCR2, que pertenecen a la familia de siete receptores transmembrana que se expresan sobre la superficie de los neutrófilos humanos y de ciertos tipos de linfocitos T (L. Xu y col., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995). Se conocen ligandos selectivos que pueden distinguir entre CXCR1 y CXCR2: GRO- $\alpha$  es un ejemplo de un factor quimiotáctico selectivo de CXCR2.

25 Aunque se sabe que la activación de CXCR1 desempeña un papel crucial en la quimiotaxis mediada por la IL-8, recientemente se ha supuesto que la activación de CXCR2 podría desempeñar un papel fisiopatológico en las enfermedades inflamatorias crónicas, tales como la psoriasis. De hecho, el papel fisiopatológico de la IL-8 en la psoriasis también está avalado por los efectos de la IL-8 en las funciones de los queratinocitos.

30 De hecho, se ha demostrado que la IL-8 es un potente estimulador de la proliferación de las células epidérmicas así como de la angiogénesis, ambos aspectos importantes de la patogenia de la psoriasis (A. Tuschil y col. J Invest Dermatol, 99, 294, 1992; Koch AE y col., Science, 258, 1798, 1992).

Además, se están acumulando pruebas de que el papel fisiopatológico de la IL-8 en la progresión del melanoma y la metástasis podría estar mediado por la activación de CXCR2 (L.R. Bryan y col., Am J Surg, 174, 507, 1997).

35 El potencial papel patogénico de la IL-8 en enfermedades pulmonares (lesión pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, inflamación pulmonar crónica y fibrosis quística) y, específicamente, en la patogenia de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) a través de la vía del receptor CXCR2 se ha descrito ampliamente (D. WP Hay y H.M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).

40 En estudios sobre la contribución de enantiómeros únicos (S) y (R) de ketoprofeno a la actividad antiinflamatoria del racemato y sobre su papel en la modulación de la quimiocina se ha demostrado (P. Ghezzi y col., J. Exp. Pharm. Ther., 287, 969, 1998) que los dos enantiómeros y sus sales con bases orgánicas quirales o no quirales pueden inhibir la quimiotaxis de forma dependiente de la dosis e incrementar en la concentración intracelular de los iones de Ca<sup>2+</sup> inducido por la IL-8 en leucocitos PMN humanos (solicitud de patente US6,069,172). Posteriormente se ha demostrado (C. Bizzarri y col., Biochem. Pharmacol. 61, 1429, 2001) que el ketoprofeno comparte la propiedad de inhibir la actividad biológica de la IL-8 con otras moléculas que pertenecen a la clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tal como flurbiprofeno, ibuprofeno e indometacina. La actividad de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), típica de los AINE, limita la aplicación terapéutica de estos compuestos en el contexto del tratamiento de estados patológicos dependientes de neutrófilos y de afecciones inflamatorias, tales como psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia respiratoria aguda, daños por reperfusión y glomerulonefritis. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas derivada de la acción sobre las enzimas ciclooxigenasa implica el incremento de la producción de citocinas que, como el TNF- $\alpha$ , desempeña un papel en la amplificación de los efectos proinflamatorios indeseados de los neutrófilos.

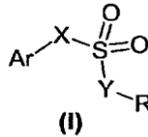
55 Se han descubierto nuevas clases de potentes inhibidores selectivos de las actividades biológicas de la IL-8 adecuados para administración "in vivo". Las amidas del ácido R-2-arilpropiónico y las N-acilsulfonamidas se han descrito como inhibidores eficaces de la quimiotaxis de los neutrófilos inducida por IL-8 y la desgranulación (documento WO 01/58852; WO 00/24710). Además, recientemente se han descrito nuevos ácidos R y

S-2-fenilpropiónicos como potentes inhibidores de la IL-8 que carecen completamente del efecto inhibitor de COX indeseado (PCT/FP02/12939).

**Descripción detallada de la invención**

5 Los inventores de la presente invención han descubierto ahora que una clase de ácidos sulfónicos y derivados de los mismos muestran la capacidad de inhibir eficazmente la desgranulación y la quimiotaxis de neutrófilos inducidas por IL-8.

Por tanto, la presente invención proporciona el uso de ácidos sulfónicos y derivados de fórmula (I):

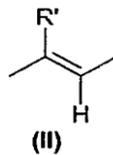


y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 en la que

Ar es un grupo fenilo, sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoilo, o Ar es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o sin sustituir;

15 X representa tanto un grupo -CH<sub>2</sub>- como -CH(CH<sub>3</sub>)- o un grupo etilénico de fórmula (II) en la configuración E, en la que R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>;



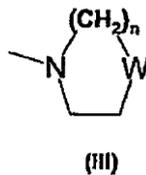
Y se selecciona entre O (oxígeno) y NH; y

- cuando Y es O (oxígeno), R es H (hidrógeno);
- cuando Y es NH, R se selecciona entre

20

- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- un residuo de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'', en la que R'' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, n es un número entero de 0 a 2 y Z es oxígeno o azufre;
- un residuo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb, en la que n es un número entero de 0 a 5 y cada Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, como alternativa, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (III)

25

en la que W representa un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, O, S, N-Rc, siendo Rc H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en la preparación de un medicamento para la inhibición de la quimiotaxis de PMN humanos inducida por IL-8.

30 El término "sustituido" en la definición anterior significa sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, nitro o un grupo ciano.

35 Ar es un grupo fenilo sustituido seleccionado entre 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-cloro-benzoil)-fenilo, 3'-(4-metil-benzoil)-fenilo, 3'-acetil-fenilo, 3'-propionil-fenilo, 3'-isobutanoil-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilo-fenilo, 4'-bencenosulfonilo-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilamino-fenilo, 4'-bencenosulfonilamino-fenilo, 4'-benzesulfo-nilmetil-fenilo, 4'-acetoxifenilo, 4'-propionilo-fenilo, 4'-benciloxi-fenilo, 4'-acetilamino-fenilo, 4'-propionilamino-fenilo, 4'-benzoilamino-fenilo, o un anillo heteroaromático seleccionado entre piridina, pirrol, tiofeno,

furano, indol. Cuando Y es NH, son grupo R preferidos

- H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alquilo, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- un residuo de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)R", en la que R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- 5 - un residuo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb, en la que n es un número entero de 2 a tres, más preferentemente 3 y el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil)piperazinilo;

La presente invención también proporciona nuevos ácidos sulfónicos y compuestos derivados de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, seleccionados entre:

- ácido 1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico
- 10 ácido 1-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]etanosulfónico
- ácido 2-(4-fenilsulfonilo)etanosulfónico
- ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico
- ácido 2-(3-benzoilfenil)etanosulfónico
- ácido 2-(3-isopropilfenil)etanosulfónico
- 15 ácido E-2-(4-isobutilfenil)etenosulfónico
- ácido E-2-(3-benzoilfenil)etenosulfónico
- ácido E-2-(4-metanosulfonilaminofenil)etenosulfónico
- ácido E-2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)etenosulfónico
- E-2-(4-isobutilfenil)etenosulfonamida
- 20 E-2-(3-benzoilfenil)etenosulfonamida
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etenosulfonamida
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etenosulfonamida
- E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida
- 25 E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida
- E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-metil sulfonamida
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-metil sulfonamida
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-metil sulfonamida
- 30 E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-metil sulfonamida
- E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(2"-metoxietil) sulfonamida
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(2"-metoxietil) sulfonamida
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida
- 35 (1-metil-5-isobutilpirrolil)-1-metanosulfonamida
- (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfonamida
- 1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida
- 1-(3-isopropilfenil)etanosulfonamida

- 1-(4-isobutilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida  
 1-(3-benzoilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida  
 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida  
 5 1-(4-isobutilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida  
 1-(3-benzoilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida  
 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida  
 1-(4-isobutilfenil)etano-N-metil sulfonamida  
 10 1-(3-benzoilfenil)etano-N-metil sulfonamida  
 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-metil sulfonamida  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-metil sulfonamida  
 1-[4-isobutilfenil]etano-N-acetil sulfonamida  
 E-2-(3-benzoilfenil)-2-metil-etenosulfonamida  
 15 E-2-(3-isopropilfenil)-2-metil-etenosulfonamida  
 E-2-(4-isobutilfenil)-2-metil-ethnesulfonamida

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente la sal es sal sódica.

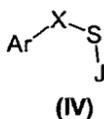
- 20 Las etanosulfonamidas que se han descrito anteriormente son compuestos quirales y la invención proporciona los enantiómeros racémicos y los sencillos (+) y (-).

Los compuestos de la invención de fórmula (I), cuando portan llevan ácidos o básicos, se aíslan generalmente en forma de sus sales de adición con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, orgánicas e inorgánicas.

Ejemplos de dichos ácidos se seleccionan entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico.

- 25 Ejemplos de dichas bases se seleccionan entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, (D,L)-Lisina, L-Lisina, trometamina.

Los compuestos de fórmula (I) en la que YR es OH se obtienen haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de fórmula (IV), en la que J es H o COCH<sub>3</sub> con un agente de oxidación adecuado, tal como H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HClO y peroxiácidos, preferentemente ácido m-cloroperbenzoico.



- 30 Compuestos de fórmula (I), en la que Y es NH y X es -CH<sub>2</sub>- se obtienen haciendo reaccionar los haluros de sulfonilo correspondientes, tales como cloruros de sulfonilo, con uno o dos equivalentes de una amina de fórmula NH<sub>2</sub>R en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuada si fuera necesario. Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH y X es -CH(CH<sub>3</sub>)- se obtienen haciendo reaccionar los tioles correspondientes de fórmula (IV) con una  
 35 N-bromoimida adecuada, tal como N-bromoftalimida y oxidación posterior del átomo de azufre, seguido de desprotección del derivado de sulfonamida como se detalla específicamente en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Y es NH y X es un grupo de fórmula (II) se obtienen haciendo reaccionar los haluros de sulfonilo correspondientes, tales como cloruros de sulfonilo, con la amina de fórmula NH<sub>2</sub>R.

- 40 Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles como inhibidores de la quimiotaxis de los PMN inducida por la IL-8.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar los nuevos ácidos sulfónicos y compuestos derivados mencionados anteriormente, para usar como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) se evaluaron in vitro por su capacidad para inhibir la quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares (en lo sucesivo en el presente documento denominados PMN) y de los monocitos inducida por las fracciones de IL-8 y GRO- $\alpha$ . Con este fin, con el fin de aislar los PMN de sangre humana heparinizada extraída de voluntarios adultos sanos, los mononucleares se eliminan por medio de sedimentación en dextrano (de acuerdo con el procedimiento divulgado por W.J. Ming y col., *J Immunol.*, 138, 1469, 1987) La vitalidad celular se calculó por exclusión con azul Tripán, mientras que la proporción de los polimorfonucleares circulantes se estimó en la citocentrífuga tras tinción con Diff Quick.

La IL-8 recombinante humana (Pepro Tech) se usó como agente estimulante en los experimentos de quimiotaxis, dado resultados prácticamente idénticos: La proteína liofilizada se disolvió en un volumen de HBSS que contiene el 0,2 % de seroalbúmina bovina (BSA) de modo que se obtiene una solución madre que tiene una concentración de  $10^{-5}$ M para diluir en HBSS hasta una concentración de  $10^{-9}$ M, para los ensayos de quimiotaxis.

Durante el ensayo de quimiotaxis (de acuerdo con W. Falket y col., *J. Immunol. Methods*, 33, 239, 1980) se usaron filtros sin PVP que tenían una porosidad de 5  $\mu$ m y microcámaras adecuadas para llevar a cabo la replicación.

Los compuestos de fórmula (I) se evaluaron a una concentración variable entre  $10^{-6}$  y  $10^{-10}$ M, para este fin se añadieron a la misma concentración tanto a los poros inferiores como a los poros superiores de la microcámara. La evaluación de la capacidad de los compuestos de la invención de fórmula I para inhibir la quimiotaxis inducida por IL-8 de los monocitos se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento divulgado por Van Damme J. y col. (*Eur. J. Immunol.*, 19,2367,1989).

Los resultados biológicos de algunos compuestos representativos en la quimiotaxis de los PMN inducida por IL-8 se indican en la tabla II (datos de inhibición,  $C=10^{-9}$ M).

Particularmente preferido es el uso de compuestos de fórmula (I) en la que los Grupos Ar son 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-cloro-benzoil)-fenilo, 3'-(4-metil-benzoil)-fenilo 3'-acetil-fenilo 3'-propionil-fenilo 3'-isobutanoil-fenilo 4'-trifluorometanosulfoniloxi-fenilo 4'-bencenosulfoniloxi-fenilo 4'-trifluorometanosulfonilamino-fenilo 4'-bencenosulfonilamino-fenilo 4'-bencenosulfonilmetil-fenilo 4'-acetoxifenilo 4'-propioniloxi-fenilo 4'-benzoiloxifenilo 4'-acetilamino-fenilo 4'-propionilamino-fenilo 4'-benzoilamino-fenilo, que muestran la propiedad adicional de inhibir con eficacia la quimiotaxis de PMN inducida por GRO $\alpha$ ; esta actividad permite el uso terapéutico de estos compuestos en enfermedades relacionadas con la IL-8 en las que la vía del CXCR2 está implicada específicamente o junto con la señalización del CXCR1.

Los inhibidores dobles de las actividades biológicas inducidas por IL-8 y GRO- $\alpha$  son muy preferidos a la luz de las aplicaciones terapéuticas de interés, pero los compuestos descritos que actúan de forma selectiva sobre el receptor de la IL-8 CXCR1 o sobre el receptor de IL-8/GRO- $\alpha$  CXCR2 pueden encontrar utilidad en aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades específicas, como se describe más adelante.

Se descubrió que los compuestos de fórmula (I), evaluados ex vivo en la sangre in Toto de acuerdo con el procedimiento divulgado por Patrignani y col., in *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 271, 1705, 1994, son completamente ineficaces como inhibidores de las enzimas ciclooxigenasa (COS).

En la mayoría de los casos, los compuestos de fórmula (I) no interfieren en la producción de PGE<sub>2</sub> inducida en macrófagos murinos mediante estimulación de lipopolisacáridos (LPS, 1  $\mu$ g/ml) a una concentración que varía entre  $10^{-5}$  y  $10^{-7}$ M. La inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> que se puede registrar está, en su mayoría, en el límite de la significación estadística y, con mayor frecuencia, por debajo del 15-20 % del valor basal. Le menor eficacia en la inhibición de CO constituye una ventaja para la aplicación terapéutica de compuestos de la invención en cuanto a que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas constituye un estímulo para que las células macrófagos amplifiquen la síntesis de TNF- $\alpha$  (inducida por LPS o peróxido de hidrógeno) que es un mediador importante de la activación de neutrófilos y estímulo para la producción de la citocina interleucina-8.

En vista de los datos experimentales tratados anteriormente y del papel desempeñado por la interleucina 8 (IL-8) y sus congenéticos en los procesos que implican la activación y la infiltración de neutrófilos, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad tal como psoriasis (R. J. Nicholoff y col., *Am. J. Pathol.*, 138, 129, 1991). Otras enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son patologías inflamatorias crónicas intestinales, tales como la colitis ulcerosa (Y. R. Mahida y col., *Clin. Sci.*, 82, 273, 1992) y el melanoma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pénfigo ampolloso, artritis reumatoide (M. Selz y col., *J. Clin. Invest.*, 87, 463, 1981), fibrosis idiopática (E. J. Miller, citado anteriormente, y P. C. Carré y col., *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), glomerulonefritis (T. Wada y col., *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994) y en la prevención y tratamiento de daños causados por isquemia y reperfusión.

Los inhibidores de la activación de CXCR1 y CXCR2 encuentran utilidad en las aplicaciones, como se ha detallado anteriormente, en particular en el tratamiento de patologías inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis), en las que se supone que la activación de ambos receptores de la IL-8 desempeña un papel fisiopatológico crucial en el desarrollo

de la enfermedad.

De hecho, se sabe que la activación de CXCR1 es esencial en la quimiotaxis de los PMN mediada por IL-8 (Hammond M y col., J Immunol, 155, 1428, 1995). Por otro lado, se supone que la activación de CXCR2 es esencial en la proliferación de las células epidérmicas mediada por la IL-8 y la angiogénesis de los pacientes psoriásicos (Kulke R y col., J Invest Dermatol, 1 10, 90, 1998).

Además, los antagonistas selectivos de CXCR2 encuentran aplicaciones terapéuticas particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares importantes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (D. WP Hay y H.M. Sarau., Current Opinion in Pharmacology 2001, 1:242-247).

Por tanto, es un objeto adicional de la presente invención proporcionar el uso de compuestos de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la psoriasis, la colitis ulcerosa, el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el pénfigo ampolloso, la artritis reumatoide, la fibrosis idiopática, la glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños producidos por isquemia y reperfusión, así como el uso de dichos compuestos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo adecuado del mismo están también dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, transportador, diluyente o excipiente empleado convencionalmente, de hecho, se pueden poner en forma de composiciones farmacéuticas y sus dosificaciones unitarias y, de tal forma, pueden emplearse en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluida la vía subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y sus formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcional al intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los ácidos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones se pueden preparar de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica y comprender al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada en realidad será determinada por un médico, a la luz de circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por diversas vías, incluidas las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. En función de la vía de administración prevista, los compuestos se formulan, preferentemente, en forma de composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas sueltas, o polvos sueltos. No obstante, con más frecuencia, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar la dosificación exacta. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente pequeñas adaptadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, de modo que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Entre las formas de dosificación unitaria típicas se incluyen ampollas o jeringuillas precargadas y premedidas de las composiciones líquidas o píldoras, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En dichas composiciones, el compuesto ácido suele ser un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 50 % en peso o, preferentemente, de aproximadamente 1 a aproximadamente el 40 % en peso) siendo el resto diversos vehículos o transportadores y ayudas para procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada. Las formas líquidas adecuadas para administración oral puede incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones agentes de suspensión y de dispensación, colorantes, sabores y similares. Las formas líquidas, incluidas las composiciones inyectables descritas más adelante en el presente documento, siempre se almacenan en ausencia de luz para evitar cualquier efecto catalítico de la luz, tal como la formación de hidroperóxido o peróxido. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz, un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato metílico o sabor a naranja.

Normalmente, las composiciones inyectables se basan en solución salina inyectable o solución salina tamponada con fosfato u otros transportadores inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado en lo que antecede, el derivado ácido de fórmula I en dichas composiciones suele ser un componente minoritario, con frecuencia variable entre el 0,005 y el 10 % en peso, siendo el resto el transportador inyectable y similares. La dosis media diaria dependerá de varios factores, tales como la gravedad de la enfermedad y las afecciones del paciente (edad, sexo y peso). Normalmente, la dosis variará de 1 mg o unos pocos mg a 1500 mg de los compuestos de fórmula (I) al día, opcionalmente dividida en múltiples administraciones. También se pueden administrar dosis mayores gracias a la baja

toxicidad de los compuestos de la invención durante periodos prolongados de tiempo.

Los componentes descritos en lo que antecede para las composiciones inyectables o administradas por vía oral son meramente representativos. Otros materiales, además de técnicas de procesamiento y similares, se exponen en la Parte 8 del "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos también se pueden encontrar en los materiales incorporados en el Remington's Handbook como se ha indicado en lo que antecede.

La presente invención se ilustrará por medio de los ejemplos siguientes, que no se interpretan como limitantes del ámbito de la invención.

### Ejemplo I

#### Procedimiento general para la síntesis de ácidos arilmetanosulfónicos, ácidos 1-ariletanosulfónicos de fórmula R-Ar-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H y enantiómeros relacionados

A una solución enfriada (T = 0-4 °C) del benceno sustituido (17 mmol) y cloruro de acetilo (18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml), se le añadió en porciones AlCl<sub>3</sub> (18 mmol) en agitación vigorosa. Después, el baño de hielo se retiró y la solución se calentó a reflujo hasta que la desaparición completa del material de partida fue evidente (2-3 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en HCl 2 N refrigerado y se dejó en agitación durante 30 min. Después, la solución ácida se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos recogidos se lavaron con una solución saturada de NaCl (2 x 25 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar la arilacetofenona pura (14,45-16,15 mmol) con alto rendimiento (85-95 %).

A una solución agitada de arilacetofenona (11,5 mmol) en alcohol metílico (40 ml), se le añadió en porciones borohidruro sódico (17,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el material de partida desapareció por completo (3 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 M a la mezcla y el alcohol se retiró por destilación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos recogidos se lavaron con una solución saturada de (2 x 15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar el 1-ariletil alcohol puro (rendimiento aproximado 75 %).

A una solución agitada de 1-ariletil alcohol (4,5 mmol) en CHCl<sub>3</sub> seco (10 ml) se le añadieron ácido tiolacético (5,39 mmol) y yoduro de cinc (2,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas; después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se agitaron y se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 ml), después con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar el 1-ariletiltioacetato puro (rendimiento aproximado 80 %).

Una solución de etiltioacetato de 1-arilo (0,91 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se agitó a 60 °C y se trató gota a gota con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (4,56 mmol); la solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas, después el ácido acético se retiró azeotrópicamente con tolueno. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con NaOH 1 N, se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se liofilizó para proporcionar la sal sódica de ácido 1-ariletanosulfónico como una mezcla racémica en forma de un sólido de color blanco (rendimiento aproximado 90 %).

#### Resolución óptica

Se filtró sal sódica del ácido 1-ariletanosulfónico racémica a través de una columna empaquetada con una resina Amberlite IR-120 (forma H+) y se eluyó con agua para dar el producto en forma de un aceite pastoso. La separación de los dos isómeros se consiguió por cristalización de las sales de  $\alpha$ -feniletilamonio (+) o (-) en una solución etanólica como se describe para la resolución óptica de ácidos arilpropiónicos en Akgun H. y col., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 46(II), N° 9, 891-894 (1996). Los enantiómeros puros se aislaron en forma de sus sales sódicas.

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

sal sódica de ácido (-)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico (1)

El compuesto se sintetizó partiendo de isobutilbenceno disponible en el mercado.

$[\alpha]_D = -35$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,62 (m, 1H); 2,37 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,86 (m, 1H); 1,40 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,91 (d, 6H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido (+)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico (2)

## ES 2 386 811 T3

El compuesto se sintetizó partiendo de isobutilbenceno disponible en el mercado.

$[\alpha]_D = +34,5$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,08 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,62 (m, 1H); 2,37 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,86 (m, 1H); 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,90 (d, 6H, J = 7 Hz).

5 sal sódica del ácido (-)-1-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]etanosulfónico (3)

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente partiendo del intermedio 4-(1-oxo-2-isoindolinil)acetofenona. Este intermedio se preparó a partir de los reactivos disponibles en el mercado ftalaldehído y 4-aminoacetofenona en base al procedimiento descrito en Ichiro, T. y col., Heterociclos 43:11, 2343-2346 (1996).

10  $[\alpha]_D = -52,4$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,68 (m, 3H); 7,35 (m, 3H); 7,15 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,68 (s, 2H); 3,65 (c, 1H, J<sub>1</sub>=7 Hz, J<sub>2</sub>=3 Hz); 1,28 (d, 3H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido (+)-1-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]etanosulfónico (4)

15 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente partiendo del intermedio 4-(1-oxo-2-isoindolinil)acetofenona. Este intermedio se preparó a partir de los reactivos disponibles en el mercado ftalaldehído y 4-aminoacetofenona, en base al procedimiento descrito en Ichiro, T. y col., Heterociclos 43:11, 2343-2346 (1996).

$[\alpha]_D = +50$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,708 (m, 3H); 7,35 (m, 3H); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,68 (s, 2H); 3,65 (c, 1H, J<sub>1</sub>=7 Hz, J<sub>2</sub>=3 Hz); 1,30 (d, 3H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido (-)-2-(4-fenilsulfoniloxi)etanosulfónico (5)

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente partiendo del intermedio 4-bencenosulfoniloxiacetofenona obtenido a partir de 4-hidroxiacetofenona disponible en el mercado, siguiendo procedimientos experimentales conocidos.

25  $[\alpha]_D = -47,5$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 7,90 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7 Hz); 7,55 (t, 2H, J = 7 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,95 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,64 (m, 1H); 1,41 (d, 3H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido (+)-2-(4-fenilsulfoniloxi)etanosulfónico (6)

30 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente partiendo del intermedio 4-bencenosulfoniloxiacetofenona obtenida a partir de la 4-hidroxiacetofenona disponible en el mercado, siguiendo procedimientos experimentales conocidos.

$[\alpha]_D = +49$  (c = 1; H<sub>2</sub>O)

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 7,93 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (t, 1H, J = 7 Hz); 7,55 (t, 2H, J = 7 Hz); 7,32 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,91 (d, 2H, J = 7 Hz); 3,67 (m, 1H); 1,41 (d, 3H, J = 7 Hz).

35 sal sódica del ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico (7)

La síntesis de (7) se realizó partiendo del reactivo acetato de metil-1-metil-2-pirrol disponible en el mercado que, mediante acilación de Friedel Crafts con cloruro de acetilo, proporcionó el (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanoacetato. Después, el grupo éster se hidrolizó. Siguiendo el procedimiento experimental que se describe en el documento WO 02/0704095 se obtuvo la sal sódica del ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico relacionada. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,5 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 2,10 (s, 3H).

40

sal sódica del ácido (±)-2-(3-benzoilfenil)etanosulfónico (8)

La síntesis de (8) se realizó partiendo del reactivo ácido 3-(1-cianoetil)benzoico disponible en el mercado que, mediante acilación de Friedel Crafts en benceno, proporcionó el 2-(3'-benzoilfenil)propionitrilo. Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el documento WO 02/0704095 se obtuvo la sal sódica del ácido 2-(3'-benzoilfenil)etanosulfónico relacionada.

45

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O): δ 7,80 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,51 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 3,62 (m, 1H);

1,40 (d, 3H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido ( $\pm$ )-2-(3-isopropilfenil)etanosulfónico (9)

5 La síntesis de (9) se realizó partiendo del reactivo 3-(1-cianoetil)acetofenona disponible en el mercado que, mediante reacción de Wittig y reducción del grupo metileno de acuerdo con procedimientos bien conocidos, proporcionó el 2-(3-isopropilfenil)propionitrilo. Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el documento WO 02/0704095 se obtuvo la sal sódica del ácido 2-(3-isopropilfenil)etanosulfónico relacionada.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,30 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 1,42 (d, 3H, J = 7 Hz); 1,25 (d, 6H, J = 8 Hz).

## Ejemplo 2

10 Preparación de ácidos E-ariletanosulfónicos (sales sódicas)

15 El ácido ariletanosulfónico se disolvió en cloruro de tionilo (5 ml) y la solución se dejó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó cloruro de tionilo al vacío y el cloruro de ariletanosulfonilo en bruto se diluyó con THF seco (5 ml) y se enfrió a  $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de hielo-agua; se añadió NaOH acuoso 1 N (0,64 mmol)  $T = 4\text{ }^\circ\text{C}$ ; el baño de hielo-agua se retiró y la mezcla de reacción se dejó más tiempo hasta que alcanzó temperatura ambiente en aproximadamente una hora, mientras se precipitó un sólido de color blanco. La sal sódica orgánica se filtró al vacío, se lavó con THF y se secó en un horno al vacío a  $40\text{ }^\circ\text{C}$  para dar la sal sódica de ácido E-ariletanosulfónico pura (0,32-0,51 mmol) (rendimiento 50-80 %) en forma de un polvo de color blanco.

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, se prepararon los siguientes compuestos:

sal sódica del ácido E-2-(4-isobutilfenil)etenosulfónico (10)

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,60 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,55-7,32 (m, 4H); 7,05 (d, 1H, J = 14 Hz); 2,62 (m, 2H); 1,90 (m, 1H); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

sal sódica del ácido E-2-(3-benzoilfenil)etenosulfónico (11)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  7,80 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,65 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,62 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,51 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 7,00 (d, 1H, J = 14 Hz).

25 sal sódica del ácido E-2-(4-metanosulfonilaminofenil)etenosulfónico (12)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,60 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,07 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,51 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,00 (s, 3H).

sal sódica del ácido E-2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)etenosulfónico (13)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,50 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,05 (d, 1H, J = 14 Hz).

## 30 Ejemplo 3

### Procedimiento general para la síntesis de E-ariletanosulfonamidas

35 Una solución del ácido ariletanosulfónico (0,64 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (5 ml) y la solución se dejó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó cloruro de tionilo al vacío y el cloruro de ariletanosulfonilo en bruto se diluyó con THF seco (5 ml) y se enfrió a  $T = 0\text{ }^\circ\text{C}$  en un baño de hielo-agua; la amina seleccionada (1,28 mmol) se añadió gota a gota. El baño de hielo-agua se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de la desaparición completa del reactivo de partida, los disolventes se evaporaron al vacío y se añadieron  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) y agua (10 ml) al residuo; las dos fases se agitaron y se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó al vacío para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se aislaron E/Z-ariletanosulfonamidas puras (0,32-0,51 mmol) (rendimiento 50-80 %) en forma de aceites incoloros.

40 De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y usando amoníaco (0,5 M en 1,4-dioxano) como la amina, se prepararon los siguientes compuestos:

E-2-(4-isobutilfenil)etenosulfonamida (14)

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,88 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,75 (s a, 2H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ); 2,55 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,94 (m, 1H); 1,02 (d, 6H, J = 7 Hz).

E-2-(3-benzoilfenil)etenosulfonamida (15)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,72 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,50 (m, 2H);

7,30 (m, 3H); 6,88 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,75 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

E-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]etenosulfonamida (16)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,52 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,85 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

5 E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etenosulfonamida (17)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,37 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,22 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,45 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,80 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 2,98 (s, 3H).

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y usando 3-(dimetilamino)propilamina como la amina, se prepararon los siguientes compuestos:

10 E-2-(4-isobutilfenil)eteno-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (18)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45 (m, 3H); 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,70 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,40 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,18 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,30 (s, 6H); 1,92 (m, 1H); 1,75 (m, 2H); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (19)

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,74 (s, 1H); 7,60 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,50 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,45 (m, 2H); 7,26 (m, 3H); 6,70 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,45 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,15 (m., 2H); 2,50 (m, 4H); 2,35 (s, 6H).

E-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]eteno-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (20)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,00 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,50 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,17 (m., 2H); 2,48 (m, 4H); 2,35 (s, 6H).

E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (21)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,37 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,22 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,75 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,50 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH); 3,15 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,50 (m, 4H); 2,40 (s, 6H).

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y usando metilamina (2 M en THF) como la amina, se prepararon los siguientes compuestos:

E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-metil sulfonamida (22)

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,88 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,80 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 2,75 (d, 3H, J = 4 Hz); 2,55 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 (m, 1H); 1,04 (d, 6H, J = 7 Hz).

E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-metil sulfonamida (23)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,70 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,55 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,45 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 6,90 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,60 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 2,70 (d, 3H, J = 4 Hz).

30 E-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]eteno-N-metilsulfonamida (24)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,52 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,10 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,85 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 2,70 (d, 3H, J = 4 Hz).

E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-metilsulfonamida (25)

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,50 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,70 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,00 (s, 3H); 2,75 (d, 3H, J = 4 Hz).

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y usando 2-metoxietilamina como la amina, se prepararon los siguientes compuestos:

E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(2-metoxietil)sulfonamida (26)

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,38 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,80 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,74 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 2,52 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,95 (m, 1H); 1,05 (d, 6H, J = 7 Hz).

E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(2-metoxietil)sulfonamida (27)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,72 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,55 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,40 (m, 2H);

7,30 (m, 3H); 6,95 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,62 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,75 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (s, 3H).

E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eten-N-(2-metoxietil) sulfonamida (28)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz); 7,50 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 14 Hz); 4,80 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,77 (m, 2H); 3,52 (m, 2H); 3,40 (s, 3H).

5 E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eten-N-(2-metoxietil) sulfonamida (29)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, 1H, J = 14 Hz); 7,35 (d, 2H, J = 8 Hz); 7,25 (d, 2H, J = 8 Hz); 6,90 (d, 1H, J = 14 Hz); 6,52 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,75 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,70 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (s, 3H); 3,05 (s, 3H).

#### Ejemplo 4

##### Procedimiento general para la síntesis de arilmetanosulfonamidas

10 (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanosulfonamida (30)

La síntesis de (30) se realizó partiendo del reactivo acetato de metil-1-metil-2-pirrol disponible en el mercado que, mediante acilación de Friedel Crafts con cloruro de isobutirilo, ha proporcionado el (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanoacetato. Después, el grupo éster se hidrolizó. Siguiendo el procedimiento experimental descrito en el documento WO 02/0704095, se obtuvo la sal sódica del ácido (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanosulfónico relacionada.

Una solución de sal sódica del ácido (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanosulfónico (0,64 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (5 ml) y la solución se dejó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó cloruro de tionilo al vacío y el (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanosulfonilo en bruto se diluyó con THF seco (5 ml) y se enfrió a T = 0 °C en un baño de hielo-agua; la solución de amoníaco (1,28 mmol) se añadió gota a gota. El baño de hielo-agua se retiró y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de la desaparición completa del reactivo de partida, los disolventes se evaporaron al vacío y se añadieron CHCl<sub>3</sub> (10 ml) y agua (10 ml) al residuo; las dos fases se agitaron y se separaron, la orgánica se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se aisló (1-metil-5-isobutirilpirrolil)-1-metanosulfonamida pura (0,60 mmol) (rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,5 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 4,65 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 3,60 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 3,38 (m, 1H); 1,25 (d, 6H, J = 8 Hz).

De acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, y usando sal sódica del ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico (7) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente del procedimiento general para la síntesis de ácidos arilmetanosulfónicos) se prepararon los siguientes compuestos:

(1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfonamida (31)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,5 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 4,40 (s a, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 3,60 (s, 3H); 3,51 (s, 2H); 2,10 (s, 3H).

##### Síntesis enantioselectiva de enantiómeros (+) y (-) de los compuesto 32 y 33

La síntesis enantioselectiva de enantiómeros (+) y (-) de 1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida se realizó como se describe en Davis F.A. y col., J. Org. Chem., 58, 4890-4896, (1993). El procedimiento implica la metilación de C diastereoselectiva de N-sulfonilcanforimina generada a partir de 4-isobutilbencilsulfonamida (27) y N,N-diiso-propil-(1S)-(+)-10-canforsulfonamida o N,N-diisopropil-(1R)-(-)-10-canforsulfonamida. La hidrólisis de los ácidos diastereoméricos permite obtener los compuestos deseados, ambos en forma de aceites transparentes.

(-)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida (32)

40  $[\alpha]_D = -8,5$  (c = 1,2; CHCl<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,25 (m, 1H + bs SONH<sub>2</sub>); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,87 (m, 4H); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

(+)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida (33)

$[\alpha]_D = +15$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,30 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,25 (m, 1H + bs SONH<sub>2</sub>); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,87 (m, 4H); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

**Ejemplo 5**Síntesis alternativa de arletanosulfonamidasSíntesis de (+)-1-(3-isopropilfenil)etanosulfonamida (34)

5 El compuesto del título se preparó partiendo del reactivo ácido 3-(1-cianoetil)benzoico disponible en el mercado que, siguiendo los procedimientos experimentales descritos en Kindler K. y col., Chem. Ber., 99, 226 (1966) y en Kindler K. y col., LiebigsAnn. Chem., 26, 707 (1967), proporcionaron el ácido 3-isopropilbenzoico intermedio. La reducción para dar el derivado de bencilalcohol con  $\text{LiAlH}_4$  y el tratamiento posterior del alcohol con ácido tiolacético proporcionó el etiltio-acetato intermedio. La hidrólisis posterior para dar el derivado tiol se realizó como se describe en Corey E.J. y col., Tet. Lett., 33, 4099 (1992).

10 A una suspensión de 3-isopropilbenciltiol (3,85 g; 23,2 mmol) y ter-butóxido potásico (2,6 g; 23,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml), se le añadió 18-Corona-6 (0,6 g; 2,3 mmol). Después de agitar durante 15 min a  $T = 0 - 4^\circ\text{C}$ , se añadió N-Br-ftalimida (5,24 g; 23,2 mmol). Después de la adición, el baño de hielo-agua se retiró y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h; después, la fase orgánica se lavo con agua (3 x 15 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó al vacío para dar un residuo oleoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 3-isopropilbenciltioftalimida (6,05 g; 18,56 mmol) en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento del 80 %).  
15 La siguiente metilación para dar la 1-(3-isopropilfenil)etiltioftalimida racémica se realizó como se describe en Davis F.A. y col., J. Org. Chem., 58, 4890-4896, (1993). El compuesto final 1-(3-isopropilfenil)etanosulfonamida (31) se obtuvo por oxidación con ácido 3-cloroperbenzoico (2 equivalentes) y escisión del resto ftalimido por tratamiento con hidrazina de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,28 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 4,40 (s a, 2H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ); 3,90 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 1,35 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); 1,20 (d, 6H,  $J = 8$  Hz).

20 La alquilación de las 1-arletanosulfonamidas correspondientes (preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente) con cloruro de 3-dimetilaminopropilo como reactivo de alquilación se realizó en condiciones de transferencia de fases como se describe en Gajda T. y col., Synthesis, 1005 (1981) y Burke P.O. y col., Synthesis, 935 (1985). Se prepararon los siguientes compuestos:

25 ( $\pm$ )-1-(4-isobutilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida (35)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,18 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 4,26 (m, 1H); 4,10 (s a, 1H,  $\text{SONH}$ ); 3,18 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,45 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 2,40 (s, 6H); 1,85 (m, 4H); 1,00 (d, 6H,  $J = 7$  Hz).

( $\pm$ )-1-(3-benzoilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (36)

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,80 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,70 (s, 1H); 7,62 (d, 1H,  $J = 7$  Hz); 7,51 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 4,35 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,62 (m, 1H); 3,18 (m, 2H); 2,55 (m, 4H); 2,40 (s, 6H); 1,30 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

( $\pm$ )-1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (37)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,25 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 4,30 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,85 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,60 (m, 4H); 2,45 (s, 6H); 1,25 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

( $\pm$ )-1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida (38)

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 7,22 (d, 2H,  $J = 8$  Hz); 6,45 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 4,80 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,82 (m, 1H); 3,25 (m, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,65 (m, 4H); 2,45 (s, 6H); 1,05 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

40 La alquilación de las 1-arletanosulfonamidas correspondientes (preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente) con 2-bromoetilmetil éter como reactivo de alquilación, se realizó en condiciones de transferencia de fases como se describe en Gajda T. y col., Synthesis, 1005 (1981) y Burke P.O. y col., Synthesis, 935 (1985). Se prepararon los siguientes compuestos:

( $\pm$ )-1-(4-isobutilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida (39)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,18 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 4,25 (m, 1H); 4,80 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,74 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,45 (s, 3H); 2,45 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 1,87 (m, 1H); 1,65 (d, 3H,  $J = 7$  Hz); 0,97 (d, 6H,  $J = 7$  Hz).

( $\pm$ )-1-(3-benzoilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida (40)

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,75 (s, 1H); 7,62 (d, 1H,  $J = 7$  Hz); 7,55 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 4,25 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,75 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,48 (s, 3H); 1,55 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

( $\pm$ )-1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(2-metoxietil) sulfonamida (41)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,50 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 7,25 (d, 2H,  $J = 7$  Hz); 4,30 (s a, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ); 3,85 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,48 (s, 3H); 1,35 (d, 3H,  $J = 7$  Hz).

(±)-1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(2-metoxietil) sulfonamida (42)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,45 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,32 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,85 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,48 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 1,35 (d, 3H, J = 7 Hz).

5 La monometilación de las 1-ariletanosulfonamidas correspondiente (preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente) con diazometano se realizó como se describe en Muller E. y col., LiebigsAnn. Chem., 623, 34 (1959) y Saegusa T. y col., Tet. Lett., 6131 (1966). Se prepararon los siguientes compuestos:

(+)-1-(4-isobutilfenil)etano-N-metil sulfonamida (43)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,18 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,80 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,20 (m, 1H); 2,70 (d, 3H, J = 4 Hz); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,87 (m, 1H); 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

10 (±)-1-(3-benzoilfenil)etano-N-metil sulfonamida (44)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,82 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,75 (s, 1H); 7,62 (d, 1H, J = 7 Hz); 7,55 (m, 2H); 7,30 (m, 3H); 4,25 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,15 (m, 1H); 2,70 (d, 3H, J = 4 Hz); 1,55 (d, 3H, J = 7 Hz).

(±)-1-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]etano-N-metil sulfonamida (45)

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,10 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,80 (m, 1H); 2,75 (d, 3H, J = 4 Hz); 1,20 (d, 3H, J = 7 Hz).

(±)-1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-metil sulfonamida (46)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,50 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,27 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,50 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,30 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 3,90 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,70 (d, 3H, J = 4 Hz); 1,32 (d, 3H, J = 7 Hz).

(±)-1-(4-isobutilfenil)etano-N-acetil sulfonamida (47)

20 El compuesto se sintetizó, como se ha descrito anteriormente, por acilación con cloruro de acetilo de la 1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida relacionada.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,20 (d, 2H, J = 7 Hz); 4,82 (s a, 1H, SO<sub>2</sub>NH); 4,30 (m, 1H); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 1,85 (m, 1H); 1,80 (s, 3H); 1,65 (d, 3H, J = 7 Hz); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

### Ejemplo 6

25 Procedimiento general para la síntesis de E/Z 2-aril-2-metiletensulfonamidas

Una solución de la arilacetofenona adecuada (20 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente del procedimiento general para la síntesis de ácidos 1-ariletanosulfónicos) en 10 ml de alcohol t-butílico se añadió gota a gota durante 20 min, a un iluro disponible en el mercado, yodometileno-trifenilfosforano (25 mmol), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25 °C y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Al final de la reacción, la mezcla se agitó con 50 ml de pentano y 50 ml de agua, se filtró, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 3 x 50 ml de pentano y se secó sobre sulfato sódico para proporcionar, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida, el yoduro de 2-(aril)propeno puro (mezcla de isómeros E/Z), (rendimiento aproximado 70 %). La olefinación de Wittig anterior de un compuesto carbonilo se usó como se describe en Sotaro Miyano y col., Bull. Chem. Soc. J., 1197, 52 (1979).

35 El yoduro de 2-(aril)propeno (2 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió a una solución de tioacetato potásico (4 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente; la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc; las fases orgánicas separadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar de 2-arilo-propentioacetato (mezcla de isómeros E/Z) (rendimiento prácticamente cuantitativo).

40 Una solución de 2-aril-2-metiletentioacetato (1,00 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se agitó a 60 °C y se trató gota a gota con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (4,56 mmol); la solución resultante se agitó a 60 °C durante 24 horas, después, el ácido acético se eliminó azeotrópicamente con tolueno. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con NaOH 1 N, se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se liofilizó para proporcionar la sal sódica del ácido 2-aril-2-metiletensulfónico como una mezcla de isómeros E/Z en forma de un sólido de color blanco (rendimiento aproximado 90 %).

45 Las E/Z 2-aril-2-metiletensulfonamidas se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente del procedimiento general para la síntesis de E-ariletanosulfonamidas para obtener E/Z-2-aril-2-metil-etensulfonamidas (0,75-0,85 mmol) (rendimiento del 85-95 %) en forma de aceites incoloros.

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, se sintetizaron los siguientes compuestos:

E-2-(3-benzoilfenil)-2-metil etenosulfonamida (48)

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (m, 3H); 7,62 (m, 2H); 7,53 (m, 4H); 6,15 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 1,3 Hz); 4,38 (s a, 2H, SONH<sub>2</sub>); 2,10 (d, 3H, J = 1,4 Hz); 2,0 (d, 3H, J = 1,3 Hz).

E-2-(3-isopropilfenil)-2-metil etenosulfonamida (49)

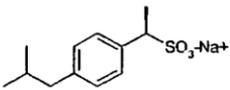
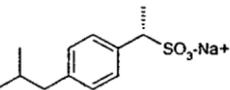
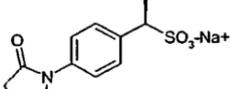
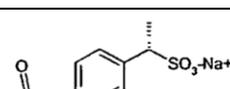
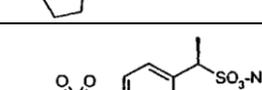
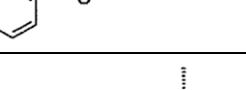
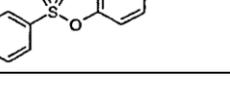
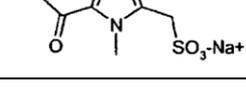
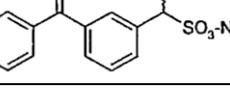
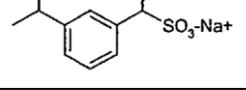
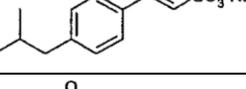
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 6,15 (d, 1H, J = 1,4 Hz); 5,96 (d, 1H, J = 1,3 Hz); 4,38 (s a, 2H, SONH<sub>2</sub>); 3,15 (m, 1H); 2,10 (d, 3H, J = 1,4 Hz); 2,0 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 1,25 (d, 6H, J = 7 Hz).

E-2-(4-isobutilfenil)-2-metil etenosulfonamida (50)

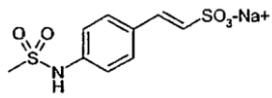
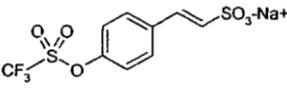
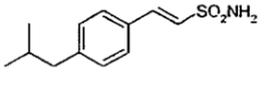
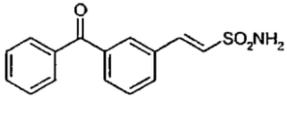
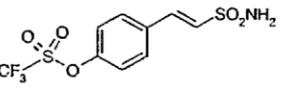
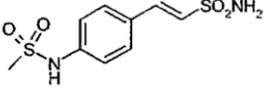
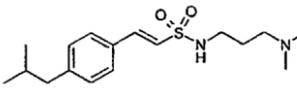
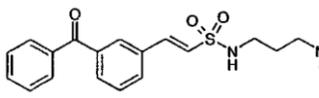
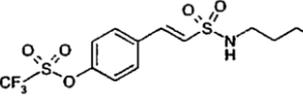
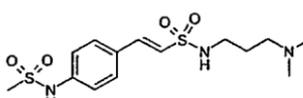
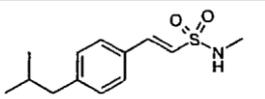
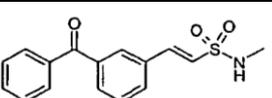
- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (d, 2H, J = 7 Hz); 7,23 (d, 2H, J = 7 Hz); 6,15 (c, 1H, J = 1,4 Hz); 5,96 (c, 1H, J = 1,3 Hz); 4,35 (s a, 2H, SONH<sub>2</sub>); 2,45 (d, 2H, J = 7 Hz); 2,10 (d, 3H, J = 1,4 Hz); 2,0 (d, 3H, J = 1,3 Hz); 1,88 (m, 1H); 0,97 (d, 6H, J = 7 Hz).

Una lista de estructuras y nombres químicos de los compuestos en los Ejemplos 1-6 se presenta en la TABLA I.

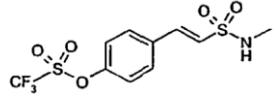
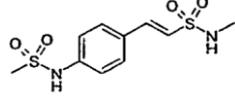
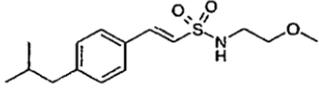
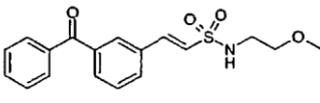
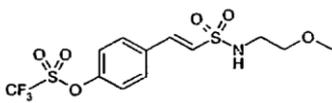
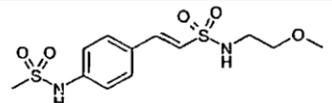
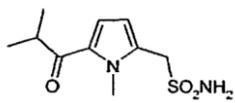
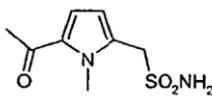
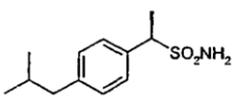
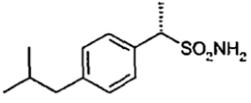
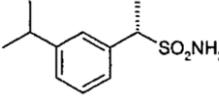
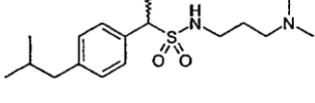
TABLA I

Nº	NOMBRE	ESTRUCTURA
1	sal sódica del ácido (-)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico	
2	sal sódica del ácido (+)-1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico	
3	sal sódica del ácido (-)-1-[4-(1-oxo-2-isindolinil)fenil]etanosulfónico	
4	sal sódica del ácido (+)-1-[4-(1-oxo-2-isindolinil)fenil]etanosulfónico	
5	sal sódica del ácido (-)-2-(4-fenilsulfoniloxi)etanosulfónico	
6	sal sódica del ácido (+)-2-(4-fenilsulfoniloxi)etanosulfónico	
7	sal sódica del ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico	
8	sal sódica del ácido (±)-2-(3-benzoilfenil)etanosulfónico	
9	sal sódica del ácido (±)-2-(3-isopropilfenil)etanosulfónico	
10	sal sódica del ácido E-2-(4-isobutilfenil)etenosulfónico	
11	sal sódica del ácido E-2-(3-benzoilfenil)etenosulfónico	

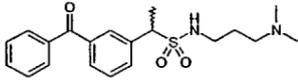
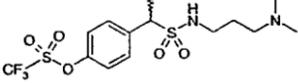
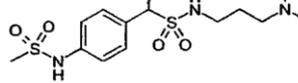
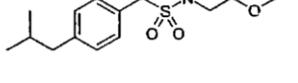
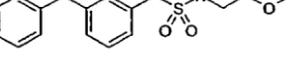
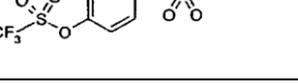
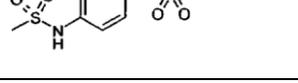
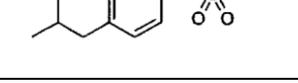
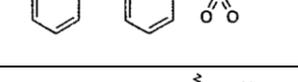
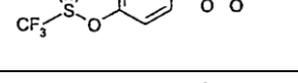
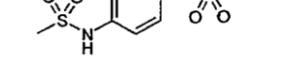
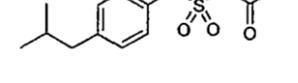
(Continuación)

Nº	NOMBRE	ESTRUCTURA
12	sal sódica del ácido E-2-(4-metanosulfonilaminofenil)etenosulfónico	
13	sal sódica del ácido E-2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)etenosulfónico	
14	E-2-(4-isobutilfenil) etenosulfonamida	
15	E-2-(3-benzoilfenil) etenosulfonamida	
16	E-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi fenil)]etenosulfonamida	
17	E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil] etenosulfonamida	
18	E-2-(4-isobutilfenil)eteno-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida	
19	E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida	
20	E-2-[4-(trifluorometanosulfoniloxi)fenil]eteno-(N,N-dimetilamino propil)sulfonamida	
21	E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-(N,N- dimetilaminopropil) sulfonamida	
22	E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-metil sulfonamida	
23	E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-metil sulfonamida	

(Continuación)

Nº	NOMBRE	ESTRUCTURA
24	E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-metil sulfonamida	
25	E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil] eteno-N-metil sulfonamida	
26	E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(2-metoxietil) sulfonamida	
27	E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(2-metoxietil) sulfonamida	
28	E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eten-N-(2- metoxietil) sulfonamida	
29	E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eten-N-(2-metoxietil) sulfonamida	
30	(1-metil-5-isobutilpirrolil)-1-metanosulfonamida	
31	(1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfonamida	
32	(-)-1-(4-isobutilfenil)etano sulfonamida	
33	(+)1-(4-isobutilfenil)etano sulfonamida	
34	(+)1-(3-isopropilfenil)etano sulfonamida	
35	(±)1-(4-isobutilfenil)etano-N-(NN-dimetilaminopropil) sulfonamida	

(Continuación)

Nº	NOMBRE	ESTRUCTURA
36	(±)-1-(3-benzoilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil) sulfonamida	
37	(±)-1-[4-(trifluorometanosulfonilo) fenil]etano-N-(N,N- dimetilaminopropil) sulfonamida	
38	(±)-1-[4-(metanosulfonilamino) fenil]etano-N-(N,N- dimetilaminopropil) sulfonamida	
39	(±)-1-(4-isobutilfenil)etano-N-(2-metoxietil) sulfonamida	
40	(±)-1-(3-benzoilfenil)etano-N-(2-metoxietil) sulfonamida	
41	(±)-1-[4-(trifluorometanosulfonilo) fenil]etano-N-(2- metoxietil) sulfonamida	
42	(±)-1-[4-(metanosulfonilamino) fenil]etano-N-(2- metoxietil) sulfonamida	
43	(±)-1-(4-isobutilfenil)etano-N-metil sulfonamida	
44	(±)-1-(3-benzoilfenil)etano-N-metil sulfonamida	
45	(±)-1-[4-(trifluorometanosulfonilo) fenil]etano-N-metil sulfonamida	
46	(±)-1-[4-(metanosulfonilamino) fenil]etano-N-metil sulfonamida	
47	(±)-1-(4-isobutilfenil)etano-N-acetil sulfonamida	

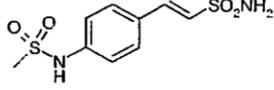
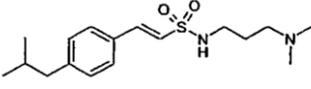
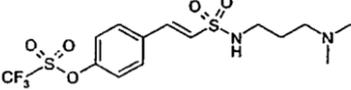
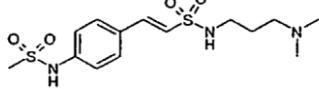
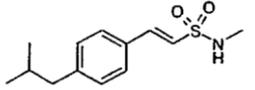
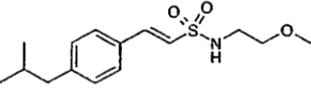
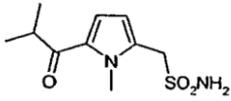
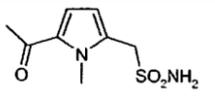
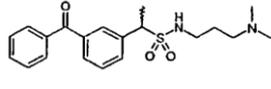
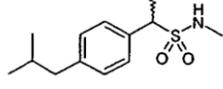
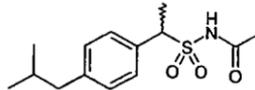
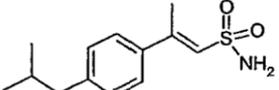
(Continuación)

Nº	NOMBRE	ESTRUCTURA
48	E-2-(3-benzoilfenil)-2-metiletenosulfonamida	
49	E-2-(3-isopropilfenil)-2-metiletenosulfonamida	
50	E-2-(4-isobutilfenil)-2-metiletenosulfonamida	

TABLA II

Inhibición (%) de la quimiotaxis de PMN humanos inducida por IL-(100 ng/ml)		
N.	% de inhibición de la quimiotaxis de PMN por IL-8 (c = 10 <sup>-8</sup> )	ESTRUCTURA
1	55±7	
2	35±7	
7	35±2	
8	65±4	
10	45±4	
14	41 ± 17	
15	66±10	

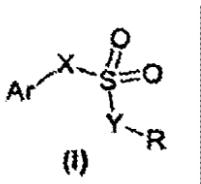
(Continuación)

N.	% de inhibición de la quimiotaxis de PMN por IL-8 (c = 10 <sup>-8</sup> )	ESTRUCTURA
17	41 ±17*	
18	40±1	
20	60±1	
21	31 ±6	
22	41 ±9*	
26	50±4*	
30	50±1	
31	39±4	
36	49±14	
43	36±15*	
47	40±17	
50	32 ±1	

\* se ensayaron compuestos a c = 10<sup>-7</sup>

## REIVINDICACIONES

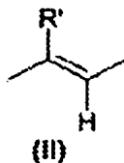
1. Compuestos de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

5 Ar es un grupo fenilo, sin sustituir o sustituido con de uno o a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenoxi, ciano, nitro, amino, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, benzoílo, o Ar es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o sin sustituir;

X representa un -CH<sub>2</sub>- o un grupo -CH(CH<sub>3</sub>)- o un grupo etilénico de fórmula (II)

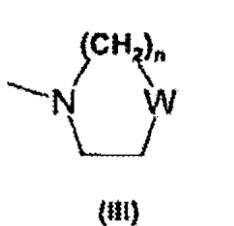


10 en la configuración E, en la que R' es H o CH<sub>3</sub>;

Y se selecciona entre O (oxígeno) y NH; y

- cuando Y es O (oxígeno), R es H (hidrógeno);

15 - cuando Y es NH, R se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, un residuo de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R'', en la que R'' es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, n es un número entero de 0 a 2 y Z es oxígeno o azufre, un residuo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb, en la que n es un número entero de 0 a 5 y cada Ra y Rb, que pueden ser iguales o diferentes, son alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o, como alternativa, Ra y Rb, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 7 miembros de fórmula (III)



20 en la que W representa un enlace sencillo, CH<sub>2</sub>, O, S, N-Rc, siendo Rc, E1, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquilfenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; para su uso como medicamento para la inhibición de la quimiotaxis de PMN humanos inducida por IL-8.

2. Compuestos de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 para usar como medicamentos para el tratamiento de la psoriasis, la colitis ulcerosa, el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el pénfigo ampolloso, la artritis reumatoide, la fibrosis idiopática, la glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños producidos por isquemia y reperfundión.

25 3. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que Ar es un grupo fenilo sustituido seleccionado entre 3'-benzoilfenilo, 3'-(4-cloro-benzoil)-fenilo, 3'-(4-metil-benzoil)fenilo, 3'-acetil-fenilo, 3'-propionil-fenilo, 3'-isobutanoil-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilo-fenilo, 4'-bencenosulfonilo-fenilo, 4'-trifluorometanosulfonilamino-fenilo, 4'-bencenosulfonilamino-fenilo, 4'-bencenosulfonilmetil-fenilo, 4'-acetoxifenilo, 4'-propionilo-fenilo, 4'-benzoilo-fenilo, 4'-acetilamino-fenilo, 4'-propionilamino-fenilo, 4'-benzoilamino-fenilo o un anillo heteroarilo seleccionado entre piridina, pirrol, tiofeno, furano, indol.

30 4. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que YR es OH.

5. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en los que Y es NH y R es:

- H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- un residuo de fórmula -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)R", en la que R" es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;
- un residuo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NRaRb, en la que n es el número entero 2 ó 3, más preferentemente 3, y el grupo NRaRb es N,N-dimetilamina, N,N-dietilamina, 1-piperidilo, 4-morfolilo, 1-pirrolidilo, 1-piperazinilo, 1-(4-metil)piperazinilo.

6. Un compuesto seleccionado entre:

- ácido 1-(4-isobutilfenil)etanosulfónico;
- ácido 1-[4-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil]etanosulfónico;
- 10 ácido 2-(4-fenilsulfonilo)etanosulfónico;
- ácido (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfónico;
- ácido 2-(3-benzoilfenil)etanosulfónico;
- ácido 2-(3-isopropilfenil)etanosulfónico;
- ácido E-2-(4-isobutilfenil)etanosulfónico;
- 15 ácido E-2-(3-benzoilfenil)etanosulfónico;
- ácido E-2-(4-metanosulfonilaminofenil)etanosulfónico;
- ácido E-2-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)etanosulfónico;
- E-2-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida;
- E-2-(3-benzoilfenil)etanosulfonamida;
- 20 E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etanosulfonamida;
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etanosulfonamida;
- E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;
- 25 E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;
- E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-metil sulfonamida;
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-metil sulfonamida;
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-metil sulfonamida;
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-metilsulfonamida;
- 30 E-2-(4-isobutilfenil)eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida;
- E-2-(3-benzoilfenil)eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida;
- E-2-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida;
- E-2-[4-(metanosulfonilamino)fenil]eteno-N-(2"-metoxietil)sulfonamida(1-metil-5-isobutilpirrolil)-1-metanosulfonamida;
- 35 (1-metil-5-acetilpirrolil)-1-metanosulfonamida;
- 1-(4-isobutilfenil)etanosulfonamida;
- 1-(3-isopropilfenil)etanosulfonamida;
- 1-(4-isobutilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;

- 1-(3-benzoilfenil)etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;  
 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(N,N-dimetilaminopropil)sulfonamida;  
 1-(4-isobutilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida;  
 5 1-(3-benzoilfenil)etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida;  
 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida;  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-(2-metoxietil)sulfonamida;  
 1-(4-isobutilfenil)etano-N-metilsulfonamida;  
 1-(3-benzoilfenil)etano-N-metilsulfonamida;  
 10 1-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]etano-N-metilsulfonamida;  
 1-[4-(metanosulfonilamino)fenil]etano-N-metilsulfonamida;  
 1-[4-isobutilfenil]etano-N-acetilsulfonamida;  
 E-2-(3-benzoilfenil)-2-metil-etenosulfonamida;  
 E-2-(3-isopropilfenil)-2-metil-etenosulfonamida;  
 15 E-2-(4-isobutilfenil)-2-metil-etenosulfonamida
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que los compuestos son etanosulfonamidas, en forma de enantiómeros sencillos (-) o (+).
8. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 mezclado con un vehículo adecuado del mismo.  
 20
9. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, para usar como medicamentos.
10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6 para la inhibición de la quimiotaxis de los PMN humanos inducida por IL-8.
11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6 para el tratamiento de la psoriasis, la colitis ulcerosa, el melanoma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el pénfigo ampolloso, la artritis reumatoide, la fibrosis idiopática, la glomerulonefritis, y en la prevención y el tratamiento de daños producidos por isquemia y reperusión.  
 25