

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 057**

51 Int. Cl.:
C07D 207/48 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 215/58 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 217/08 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05804784 .6**
96 Fecha de presentación: **20.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1753421**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Arilsulfonilamidas y usos como hidroxisteroide deshidrogenasa**

30 Prioridad:
20.04.2004 US 564376 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:
DEGRAFFENREID, MICHAEL R.;
POWERS, JAY P.;
SUN, DAQING y
YAN, XUELEI

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

ES 2 390 057 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

Arilsulfonilamidas y usos como hidroxesteroide deshidrogenasa

Antecedentes de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a nuevos compuestos, composiciones y al uso de ambos en procedimientos para modular hidroxesteroide deshidrogenasas, tales como 11 β -HSD1, y para tratar o evitar enfermedades asociadas a la modulación de hidroxesteroide deshidrogenasas tales como diabetes y obesidad. Los procedimientos comprenden la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida. En el presente documento se presentan compuestos de arilsulfonamida novedosos o sales, solvatos, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 Las hidroxesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y la activación de receptores de hormonas esteroideas convirtiendo las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268:4113-4125.
- 15 Existen numerosas clases de HSDs. Las 11-beta-hidroxesteroide deshidrogenasas (11 β -HSDs) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticoesterona) y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidrocorticoesterona). La isoforma 11-beta-hidroxesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otro tejido glucocorticoide y es una posible diana para tratamiento dirigido a numerosos trastornos que pueden mejorarse mediante la reducción de la acción glucocorticoide tales como diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142:1371-1376.
- 20 Se sabe bien que los glucocorticoides desempeñan una función fundamental en el desarrollo de la diabetes y que los glucocorticoides permiten el efecto del glucagón sobre el hígado. Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; y Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892. Además, se ha confirmado bien que la 11 β -HSD1 desempeña una función importante en la regulación del efecto local de los glucocorticoides y de la producción de glucosa en el hígado. Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165:685-692. En Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80:3155-3159, se informó de que la administración del inhibidor de 11 β -HSD1 no específico carbenoxolona dio como resultado una mejora en la sensibilidad a la insulina hepática en seres humanos.
- 25 Además, el mecanismo de acción hipotético de las HSD en el tratamiento de la diabetes ha sido respaldado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción de glucosa hepática, fosfoenolpiruvato carboxinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) se redujeron tras la administración de inhibidores de HSD. Además, se demostró que los niveles de glucosa en sangre y la producción de glucosa hepática se redujeron en ratones con 11 β -HSD1 inactivada. Los datos adicionales reunidos usando este modelo murino inactivado también confirman que la inhibición de la 11 β -HSD1 no producirá hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulan de forma independiente de glucocorticoides. Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929.
- 30 También se cree que las HSD desempeñan una función en la obesidad. La obesidad es un factor importante en el síndrome X, así como en la diabetes de tipo II (no dependiente de insulina), y parece que la grasa epiloica es de gran importancia en el desarrollo de estas dos enfermedades, ya que la obesidad abdominal se ha relacionado con intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome X (por ejemplo, tensión arterial elevada, disminución de los niveles de HDL y aumento de los niveles de VLDL). Montague y col., Diabetes 2000, 49:883-888, 2000. También se ha informado de que la inhibición de las 11 β -HSD en pre-adipocitos (células del estroma) dio como resultado una disminución de la tasa de diferenciación en adipocitos. Se predice que esto da como resultado una expansión disminuida (posiblemente reducción) del depósito de grasa epiloica que puede conducir a una disminución de la obesidad central. Bujalska y col., Lancet 1997, 349:1210-1213.
- 35 Se espera que la inhibición de 11 β -HSD1 en adipocitos maduros atenúe la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se informa en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:4097-4105. Además, se ha mostrado que existe una correlación entre la actividad de glucocorticoides y ciertos factores de riesgo cardiovasculares. Esto sugiere que una reducción de los efectos de glucocorticoides sería beneficiosa en el tratamiento o la prevención de ciertas enfermedades cardiovasculares. Walker y col., Hypertension 1998, 31:891-895; y Fraser y col., Hypertension 1999, 33:1364-1368.
- 40 Las HSD se han relacionado con el procedimiento de control del apetito y por tanto se cree que desempeñan una función adicional en trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la suprarrenalectomía atenúa el efecto de ayunar para aumentar tanto la ingesta de alimentos como la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides desempeñan una función en la promoción de la ingesta de alimentos y que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la saciedad, dando así como resultado una disminución de la ingesta de alimentos. Woods y col., Science 1998, 280:1378-1383.
- 45 Otro posible efecto terapéutico asociado a la modulación de HSDs es el que está relacionado con diversos alimentos pancreáticos. Se ha informado de que la inhibición de 11 β -HSD1 en células β pancreáticas murinas da como

5 resultado un aumento de la secreción de insulina. Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275:34841-34844. Esto se deduce del descubrimiento precedente que se encontró que los glucocorticoides eran responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo*, Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11:555-560. Por tanto, se sugiere que la inhibición de 11 β -HSD1 proporcionaría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de diabetes distintos de los efectos predichos sobre el hígado y la reducción de grasa.

10 La 11 β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y por tanto contribuye a la neurotoxicidad. Rajan y col., Neuroscience 1996, 16:65-70; y Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18:49-99. Se sabe que el estrés y/o los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394:787-790) y resultados sin publicar indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor de 11 β -HSD no específico. Estos informes, además de los conocidos efectos de los glucocorticoides en el cerebro, sugieren que la inhibición de HSD en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo contra la ansiedad y afeciones relacionadas. Tronche y col., Nature Genetics 1999, 23:99-103. La 11 β -HSD1 reactiva la 11-DHC a corticoesterona en células hipocámpicas y pueden potenciar la neurotoxicidad de cinasas, dando como resultado deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se cree que los inhibidores selectivos de 11 β -HSD1 protegen del empeoramiento de la función hipocámpica con la edad. Yau y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:4716-4721. Por tanto, se ha planteado como hipótesis que la inhibición de 11 β -HSD1 en el cerebro humano protegería contra efectos mediados por glucocorticoides perjudiciales sobre la función neuronal tales como deterioro cognitivo, depresión y aumento del apetito.

20 Se cree que las HSD desempeñan una función en la inmunomodulación basándose en la percepción general de que los glucocorticoides suprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPA (hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y que los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre respuestas mediadas por células y respuestas humorales. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede inducirse por estrés, está asociado a una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de 11 β -HSD1 puede dar como resultado el desplazamiento de la respuesta hacia una reacción basada en células. En ciertos estados de enfermedad tales como tuberculosis, lepra y psoriasis, la reacción inmunitaria está normalmente desviada hacia una respuesta humoral cuando una respuesta basada en células puede ser más apropiada. La inhibición de 11 β -HSD1 está siendo estudiada para usarse para dirigir una respuesta basada en células en estos casos. Mason, Immunology Today 1991, 12:57-60. Entonces, se deduce que una utilidad alternativa de la inhibición de 11 β -HSD1 sería reforzar una respuesta inmunitaria temporal en asociación con inmunización para garantizar que se obtuviera una respuesta basada en células.

30 Informes recientes sugieren que los niveles de receptores diana de glucocorticoides y de HSD están relacionados con los riesgos de desarrollar glaucoma. Stokes y col., Invest. Oftalmol. 2000, 41:1629-1638. Además, se informó de una relación entre la inhibición de 11 β -HSD1 y una reducción de la presión intraocular. Walker y col., póster P3-698 en la reunión de la sociedad endocrina del 12-15 de junio de 1999, San Diego. Se mostró que la administración del inhibidor de 11 β -HSD1 no específico, carbenoxolona, dio como resultado una reducción de la presión intraocular del 20% en pacientes normales. En el ojo, la 11 β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, el epitelio no pigmentado de la córnea (el sitio de producción acuosa), el músculo ciliar y el esfínter y los músculos dilatadores del iris. Por el contrario, la isoenzima lejana 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 ("11 β -HSD2") se expresa altamente en el epitelio ciliar no pigmentado y el endotelio de la córnea. No se han encontrado HSD en la red trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se sugiere que la 11 β -HSD1 tiene una función en la producción acuosa.

45 Los glucocorticoides también desempeñan una función esencial en el desarrollo y la función esqueléticos, pero son perjudiciales para tales desarrollo y función cuando están presentes en exceso. La osteoporosis inducida por glucocorticoides se deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y la síntesis de colágeno, como se informa en Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162:371-379. Se ha informado de que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos pueden atenuarse mediante la administración de carbenoxolona, que es un inhibidor de la 11 β -HSD1 no específico. Bellows y col., Bone 1998, 23:119-125. Informes adicionales sugieren que la 11 β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de glucocorticoide activo en osteoclastos, y por tanto, de aumentar la resorción ósea. Cooper y col., Bone 2000, 27:375-381. Estos datos sugieren que la inhibición de 11 β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos contra la osteoporosis mediante uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

55 Se sabe que los ácidos biliares inhiben la 11 β -HSD2 y que tal inhibición da como resultado un desplazamiento en el equilibrio de cortisol/cortisona a favor del cortisol. Quattropani y col., J. Clin. Invest. Nov. 2001, 108:1299-305. Por tanto, se predice que una reducción en la actividad hepática de la 11 β -HSD2 invierte el equilibrio de cortisol/cortisona para favorecer la cortisona, lo que podría proporcionar beneficio terapéutico en enfermedades tales como la hipertensión.

60 Las diversas isozimas de las 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 β -HSD) se unen a receptores de andrógenos o receptores de estrógenos y catalizan la interconversión de diversas hormonas sexuales que incluyen estradiol/estrone y testosterona/androstenediona. Hasta la fecha se han identificado seis isozimas en seres humanos y se expresan en diversos tejidos humanos que incluyen tejido del endometrio, tejido de mama, tejido de colon, y en los testículos. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17 β -HSD2) se expresa en endometrio

humano y se ha informado de que su actividad está ligada a cáncer del cuello del útero. Kitawaki y col., J. Clin. Endocrin. Metab., 2000, 85: 3292-3296. La 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (17 β -HSD3) se expresa en los testículos y su modulación puede ser útil para el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos.

5 Los andrógenos y los estrógenos son activos en sus configuraciones de 17 β -hidroxi, mientras que sus derivados de 17-ceto no se unen a receptores de andrógenos y estrógenos y, por tanto, son inactivos. La conversión entre las formas activas e inactivas (estradiol/estrone y testosterona/androstenediona) de las hormonas sexuales está catalizada por miembros de la familia de las 17 β -HSD. La 17 β -HSD1 cataliza la formación de estradiol en tejido de mama, que es importante para el crecimiento de tumores de mama malignos. Labrie y col., Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78:C113-C118. Se ha sugerido una función similar para la 17 β -HSD4 en cáncer de colon. English y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2080-2085. La 17 β -HSD3 se expresa casi exclusivamente en los testículos y convierte la androstenediona en testosterona. La deficiencia de esta enzima durante el desarrollo fetal conduce a pseudohermafroditismo masculino. Geissler y col., Nat. Genet. 1994, 7:34-39. Tanto la 17 β -HSD3 como las diversas isozimas de 3 α -HSD participan en complejas rutas metabólicas que conducen a reorganizaciones de andrógenos entre formas inactivas y activas. Penning y col., Biochem. J. 2000, 351:67-77. Por tanto, la modulación de ciertas HSD puede tener efectos potencialmente beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos y estrógenos.

20 Las 20-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (20 α -HSD) catalizan la interconversión de progestinas (tal como entre progesterona y 20 α -hidroxiprogesterona). Otros sustratos para las 20 α -HSD incluyen 17 α -hidroxipregnenolona o 17 α -hidroxiprogesterona, conduciendo a 20 α -OH esteroides. Se han identificado varias isoformas de 20 α -HSD y las 20 α -HSD se expresan en diversos tejidos que incluyen la placenta, los ovarios, los testículos y las glándulas suprarrenales. Peltoketo, y col., J. Mol. Endocrinol. 1999, 23:1-11.

25 Las 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasas (3 α -HSDs) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y 5 α -androstano-3 α ,17 β -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenediona y, por tanto, desempeñan una función importante en el metabolismo de los andrógenos. Ge y col., Biology of Reproduction 1999, 60:855-860.

Las publicaciones internacionales n° WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092 y WO 03/044009 divulgan arilsulfonamidas y su uso como moduladores de 11 β -HSD1.

30 A pesar de la investigación previa hecha en el campo de la inhibición de HSD, sigue existiendo la necesidad de compuestos novedosos que sean potentes inhibidores de las diversas familias de HSD y eficaces para el tratamiento de afecciones mediadas por HSD tales como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión, y otros.

Breve resumen de la invención

35 En resumen, la presente invención se refiere a compuestos novedosos, composiciones de los mismos y a compuestos para su uso en procedimientos para modular la actividad de hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSDs) tales como 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas, 20 α -hidroxiesteroide deshidrogenasas y 3 α -hidroxiesteroide deshidrogenasas, que incluyen todas las isoformas de las mismas, incluyendo, pero sin limitarse a, 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (denominada en lo sucesivo "11 β -HSD1"), 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (denominada en lo sucesivo "11 β -HSD2") y 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 (denominada en lo sucesivo "17 β -HSD3"). En una realización preferida, los componentes de la invención inhiben la actividad HSD.

40 La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en procedimientos para tratar o evitar enfermedades o trastornos asociados a la acción de hidroxiesteroide deshidrogenasas que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida o una sal, solvato, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención engloba tanto inhibidores selectivos como no selectivos de hidroxiesteroide deshidrogenasas.

45 Debe entenderse que los inhibidores selectivos y no selectivos de hidroxiesteroide deshidrogenasas tienen cada uno beneficios en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a, por ejemplo, niveles de glucosa o función hipotalámica anómalos. La invención también engloba inhibidores selectivos de HSD. Se contemplan dos tipos de selectividad, aquellos con respecto a la selectividad para HSD como una clase con respecto a otros tipos de receptores o dianas de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa, o aquellos que son selectivos para diversas HSD o isoformas específicas de las mismas en comparación con otras HSD o isoformas específicas de las mismas.

50 En una realización, los compuestos de arilsulfonamida pueden actuar como inhibidores de 11 β -HSD selectivos o no selectivos. Los compuestos pueden inhibir la interconversión de 11-cetoesteroides inactivos con sus equivalentes de hidroxi activos. La presente invención proporciona procedimientos mediante los que puede controlarse la conversión de la forma inactiva en la activa, y a efectos terapéuticos útiles que pueden obtenerse como resultado de tal control. Más específicamente, pero no exclusivamente, la invención se refiere a la interconversión entre cortisona y cortisol en seres humanos.

En otra realización, los compuestos de arilsulfonamida pueden actuar como inhibidores de la 11 β -HSD *in vivo*.

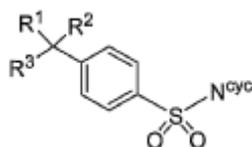
En otra realización, los compuestos de arilsulfonamida de la presente invención pueden ser activos por vía oral.

Los compuestos de arilsulfonamida también son útiles para la modulación de numerosas funciones metabólicas que incluyen, pero no se limitan a, una o más de: (i) regulación del metabolismo de hidratos de carbono, (ii) regulación del metabolismo de proteínas, (iii) regulación del metabolismo de lípidos, (iv) regulación del crecimiento y/o desarrollo normal, (v) influencia en la función cognitiva, (vi) resistencia al estrés y actividad mineralocorticoide.

Los compuestos de arilsulfonamida también pueden ser útiles para inhibir la gluconeogénesis hepática, y también pueden ser eficaces para aliviar los efectos de glucocorticoides endógenos en diabetes mellitus, obesidad (incluyendo obesidad centrípeta), pérdida neuronal y/o el deterioro cognitivo de la vejez. Por tanto, en un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un inhibidor de HSD en procedimientos dirigidos a producir uno o más efectos terapéuticos en un paciente al que se administra el compuesto de arilsulfonamida, seleccionándose dichos efectos terapéuticos del grupo que consiste en la inhibición de la gluconeogénesis hepática, un aumento en la sensibilidad a insulina en tejido adiposo y músculo, y la prevención de o la reducción de pérdida neuronal/deterioro cognitivo debido a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides o disfunción o lesión neural.

La invención proporciona adicionalmente compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en: resistencia a insulina hepática, resistencia a insulina de tejido adiposo, resistencia a insulina de músculo, pérdida neuronal o disfunción debida a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides, y cualquier combinación de las afecciones anteriormente mencionadas, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida.

Los compuestos de arilsulfonamida de la invención son compuestos que tienen la fórmula (I), así como sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

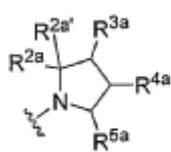


(I)

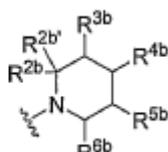
En la fórmula (I), R¹ se selecciona de -OH y haloalquilo (C₁-C₈);

R² y R³ se seleccionan de forma independiente de halógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

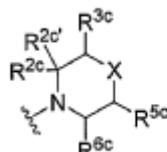
y N^{cyc} es un heterociclo de nitrógeno que tiene una fórmula seleccionada de la fórmula (a), fórmula (b), fórmula (c) y fórmula (d):



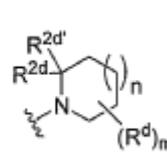
(a)



(b)



(c)



(d)

En las fórmulas (a) a (d), los sustituyentes, subíndices y variables tienen los significados siguientes:

En la fórmula (a), R^{2a}, R^{2a'} y R^{5a} son cada uno H, R^{3a} y R^{4a} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -OR'', -OC(O)R', -NRC(O)OR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y, opcionalmente, dos miembros R^{3a} y R^{4a} adyacentes se combinan para formar un anillo benceno o piridina, condensado con el resto de N^{cyc}; y en la fórmula (a), al menos uno de R^{3a}, R^{4a} es distinto de H.

En la fórmula (b), R^{2b}, R^{2b'} y R^{6b} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente R^{2b} y R^{6b} se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} es distinto de H; R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} se seleccionan cada uno de

5 forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NRC(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y opcionalmente dos miembros de R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cy}, y en la fórmula (b), al menos uno de R^{2b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} es distinto a H.

10 En la fórmula (c), X es O o S(O)_k, en la que k es un número entero de 0 a 2; R^{2c}, R^{2c} y R^{6c} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente R^{2c} y R^{2c} se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^{3c} y R^{4c}, es distinto de H; R^{3c} y R^{5c} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente dos miembros adyacentes de R^{2c}, R^{2c}, R^{3c}, R^{5c} y R^{6c} se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cy}, y en la fórmula (c), al menos uno de R^{2c}, R^{2c}, R^{3c}, R^{5c} y R^{6c} es distinto a H.

20 En la fórmula (d), el subíndice m es un número entero de 1 a 6; el subíndice n es 2 ó 3; R^{2d} y R^{2d} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente R^{2b} y R^{2d} se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^d es distinto de H; R^d se selecciona de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y opcionalmente dos miembros de R^d se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cy}, y en la fórmula (d), al menos uno de R^{2d}, R^{2d} y R^d es distinto a H.

35 Para cada una de las fórmulas (a)-(d), cualquier porción de anillo de benceno o piridina de N^{cy} está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'. Adicionalmente en estas fórmulas, cada vez R' es, de forma independiente, H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆), o dos grupos R', cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo; y cada vez R'' es, de forma independiente, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆).

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de arilsulfonamida y un vehículo, portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la diabetes mellitus dependiente de insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la diabetes mellitus no dependiente de insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

55 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la resistencia a insulina, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la obesidad, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para la modulación de la producción de cortisol, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para la modulación de la producción de glucosa hepática, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para la modulación de la función hipotalámica, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

10 En un aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la hidroxisteroide deshidrogenasa, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento para la modulación de la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa en una célula, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para la modulación de una hidroxisteroide deshidrogenasa, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

20 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto más, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento para modular la función de la 11 β -HSD1 en una célula, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para modular la 11 β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

30 En un aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento para modular la función de la 11 β -HSD2 en una célula, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

35 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para modular la 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por la 17 β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

40 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en un procedimiento para modular la función de la 17 β -HSD3 en una célula, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

45 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para modular la 17 β -HSD3, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

Estos y otros aspectos de la presente invención serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, los términos tienen los siguientes significados:

50 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo (C₁-C₆) pretende incluir, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo,

isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

5 El término "alquenilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos de un grupo alquenilo (C₂-C₈) incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, sec-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno. Un grupo alquenilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

10 El término "alquinilo" como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un enlace triple. Ejemplos de un grupo alquinilo (C₂-C₈) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octano, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

15 El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a dos otros restos, normalmente como un grupo de enlace). Ejemplos de un alquileo (C₁-C₇) incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-, además de versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquileo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

20 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₆) incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -Obutilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo.

25 El término "aminoalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo (normalmente uno a seis átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo (C₁-C₆) se reemplaza con una amina de fórmula -N(R^a)₂ en la que cada aparición de R^a es independientemente -H o alquilo (C₁-C₆). Ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, t-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

30 El término "arilo" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 6 a 14 miembros. Ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

35 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado o insaturado no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 a 14 miembros. En esta clase están incluidos grupos cicloalquilo que están condensados a un anillo de benceno. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

45 El término "halo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -F, -Cl, -Br, o -I.

El término "haloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C₁-C₆ se reemplaza con un átomo de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 50 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término "heteroarilo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, 55 quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, oxetanilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, tietanilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin

sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

5 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a sistemas de anillo de 5 a 14 miembros que están o saturados, o insaturados, o son aromáticos, y que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos pueden englobar un heterociclo o heteroarilo condensado a un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se han definido anteriormente. Ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tioranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirino, diaziridinilo, diazirino, oxaziridinilo, azetidino, azetidino, oxetano, tietano, piperidino, piperazino, morfolino, pirrolilo, oxazino, tiazino, diazino, triazino, tetrazino, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazano, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofeno, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo, benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en el presente documento más adelante.

20 El término "hidroxialquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza con un grupo -OH. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, y versiones ramificadas de los mismos.

25 Los sustituyentes para los radicales alquilo (además de aquellos grupos denominados en lo sucesivo alqueno, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) puede ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR'R'', -NR''SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NHC(NH₂)=NR'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en un número que oscila de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) sin sustituir, heteroalquilo (C₁-C₈), sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tialcoxi sin sustituir y arilalquilo (C₁-C₄) sin sustituir. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, con NR'R'' se pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes. Más preferentemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará sin sustituir o monosustituido. Más preferentemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará sin sustituir. Del análisis anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃).

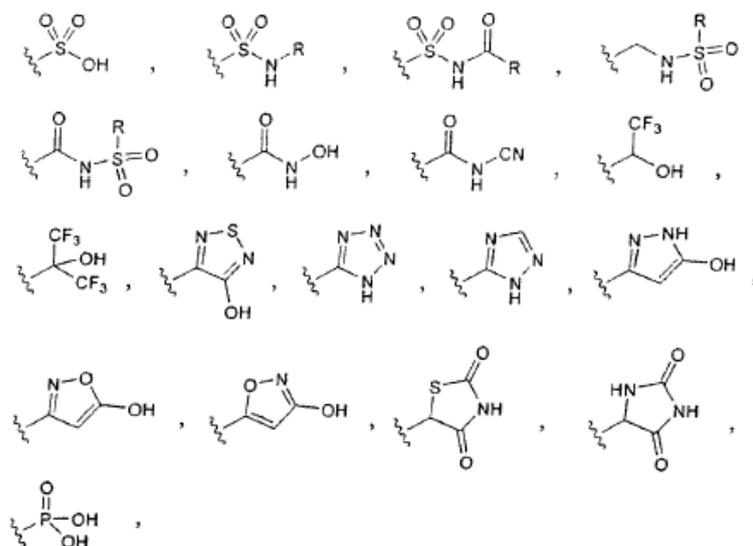
Los sustituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', -halo, -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''SO₂NR'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂, en las que R', R'' y R''' son como se ha definido anteriormente. Sustituyentes adicionales preferidos se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -halo, -OC(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''SO₂NR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN y -NO₂.

De un modo similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR''SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -NHC(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄)₃ en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) sin sustituir, heteroalquilo (C₁-C₈) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo (C₁-C₄) sin sustituir y ariloxialquilo (C₁-C₄) sin sustituir. Normalmente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir o monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir.

Los sustituyentes preferidos para grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄), donde R' y R'' son como se ha definido anteriormente. Sustituyentes adicionales preferidos se seleccionan de: -halo, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C₁-C₄).

5 Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, en la que T y U son independientemente $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula $-A-(CH_2)_r-B-$, en la que A y B son independientemente $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de fórmula $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-S(O)_2NR'-$. El sustituyente R' en $-NR'-$ y $-S(O)_2NR'-$ se selecciona de hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) sin sustituir.

10 Debe entenderse que el sustituyente $-CO_2H$, como se usa en el presente documento puede reemplazarse opcionalmente con reemplazos bioisostéricos tales como:



15 y similares. Véase, por ejemplo., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: New York, 1996; p. 203.

20 El compuesto de arilsulfonamida también puede existir en diversas formas isoméricas que incluyen isómeros de configuración, geométricos y conformacionales, así como existir en diversas formas tautómeras, particularmente aquellas que se diferencian en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Como se usa en el presente documento, el término "isómero" pretende englobar todas las formas isoméricas de un compuesto de arilsulfonamida, incluyendo formas tautómeras del compuesto.

25 Ciertos compuestos de arilsulfonamida pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diaestereoméricas. Un compuesto de arilsulfonamida puede estar en forma de un isómero óptico o un diaestereómero. Por consiguiente, la invención engloba compuestos de arilsulfonamida y sus usos como se describen en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos, diaestereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de arilsulfona pueden obtenerse por técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o mediante separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

30 Como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Debe observarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura prevalece la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura con, por ejemplo, líneas gruesas o de puntos, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que engloba todos los estereoisómeros de la misma.

5 Un compuesto de arilsulfonamida puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de su estructura, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a una sal de ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto de arilsulfonamida. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales alcalinotérricas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua tales como las sales acetato, amonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estilato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Como se usa en el presente documento, el término “forma aislada y purificada” significa que cuando se aísla (por ejemplo, de otros componentes de una mezcla de reacción química orgánica sintética), el aislado contiene al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o al menos el 98% de un compuesto de arilsulfonamida en peso del aislado. En una realización, el aislado contiene al menos el 95% de un compuesto de arilsulfonamida en peso del aislado.

Como se usa en el presente documento, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse o reaccionar de otra forma bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de arilsulfonamida. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de arilsulfonamida que incluyen grupos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables (por ejemplo, monofosfato, difosfato o trifosfato). Preferentemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando procedimientos muy conocidos tales como aquellos descritos por *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y *Design and Application of Prodrugs* (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).

Como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o síntomas asociados a una enfermedad. En ciertas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con una enfermedad tal.

Como se usan en el presente documento, los términos “evitar”, “que evita” y “prevención” se refieren a evitar la aparición, recurrencia o propagación de la enfermedad en un paciente como resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

El término “cantidad eficaz” como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un compuesto de arilsulfonamida u otro principio activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para retrasar o minimizar los síntomas asociados a una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz con respecto a un compuesto de arilsulfonamida significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otros tratamientos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usado en relación con un compuesto de arilsulfonamida, el término puede englobar una cantidad que mejora el tratamiento general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o sinergiza con otro agente terapéutico.

Como se usa en el presente documento, “síndrome X” se refiere a una colección de anomalías que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL pequeñas y densas e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y disminución de los niveles de colesterol HDL. El síndrome X pretende incluir adicionalmente síndrome metabólico.

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, 11 β -HSD1. “Modulación” como se usa en el presente documento en

5 sus diversas formas pretende englobar inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o
 10 agonismo parcial de la actividad asociada a 11 β -HSD1. Los inhibidores de 11 β -HSD1 son compuestos que, por
 ejemplo, se unen a, bloquean parcialmente o totalmente la estimulación, disminuyen, evitan, retrasan la activación,
 inactivan, insensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Los activadores de 11 β -HSD1 son
 15 compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, potencian la activación,
 sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular 11 β -
 HSD1 puede demostrarse en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células. Por ejemplo, la inhibición de
 11 β -HSD1 puede disminuir los niveles de cortisol en un paciente y/o aumentar los niveles de cortisona en un
 20 paciente bloqueando la conversión de cortisona en cortisol. Alternativamente, la inhibición de 11 β -HSD2 puede
 aumentar los niveles de cortisol en un paciente y/o disminuir los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la
 conversión de cortisol en cortisona.

15 Un "paciente" incluye un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón,
 rata, conejo o cobaya), en una realización un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y
 ser humano), y en otra realización un ser humano. En una realización preferida, un paciente es un ser humano. En
 realizaciones específicas, el paciente es un lactante, niño, adolescente o adulto humano.

El término "HSD" como se usa en el presente documento se refiere en general a enzimas hidroxisteroide
 deshidrogenasas que incluyen, entre otras 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasas (11 β -HSDs), 17-beta-
 hidroxisteroide deshidrogenasas (17 β -HSDs), 20-alfa-hidroxisteroide deshidrogenasas (20 α -HSDs), 3-alfa-
 hidroxisteroide deshidrogenasas (3 α -HSDs) y todas las isoformas de las mismas.

20 El término "11 β -HSD1" como se usa en el presente documento se refiere a la enzima 11-beta-hidroxisteroide
 deshidrogenasa tipo 1, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 β -HSD1 incluyen proteínas
 sustancialmente homólogas a 11 β -HSD1 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o
 sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos
 y fragmentos de 11 β -HSD1). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 β -HSD1 es preferentemente
 25 idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 11 β -HSD1 nativa, más preferentemente idéntica en al menos
 aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

30 El término "11 β -HSD2" como se usa en el presente documento se refiere a la enzima 11-beta-hidroxisteroide
 deshidrogenasa tipo 2, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 β -HSD2 incluyen proteínas
 sustancialmente homólogas a 11 β -HSD2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o
 sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos
 y fragmentos de 11 β -HSD2). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 β -HSD2 es preferentemente
 idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 11 β -HSD2 nativa, más preferentemente idéntica en al menos
 35 aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica en al menos aproximadamente el 95% (véase Bart y
 col., *J. Med Chem.*, 2002, 45:3813-3815).

40 El término "17 β -HSD3" como se usa en el presente documento se refiere a la enzima 17-beta-hidroxisteroide
 deshidrogenasa tipo 3, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 17 β -HSD3 incluyen proteínas
 sustancialmente homólogas a 17 β -HSD3 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o
 sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos
 y fragmentos de 17 β -HSD3). La secuencia de aminoácidos de una variante de 17 β -HSD3 es preferentemente
 idéntica en al menos aproximadamente el 80% a una 17 β -HSD3 nativa, más preferentemente idéntica en al menos
 45 aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica en al menos aproximadamente el 95%.

Como se usa en el presente documento, el término "afección o trastorno sensible a HSD" y términos y expresiones
 relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de una enzima
 hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD). Respuestas favorables a la modulación de HSD incluyen alivio o anulación
 45 de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del
 desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una
 afección o enfermedad sensible a HSD puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de HSD. Una
 afección o trastorno sensible a HSD puede estar asociado a actividad de HSD inapropiada, por ejemplo, inferior o
 superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de HSD (por ejemplo, un
 50 inhibidor de HSD produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad
 funcional de HSD inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de HSD en células que
 normalmente no expresan HSD, disminución de la expresión de HSD o aumento de la expresión de HSD. Una
 afección o trastorno sensible a HSD puede incluir afección o trastorno mediado por cualquier HSD o isoforma de la
 misma.

55 Como se usa en el presente documento, el término "afección o trastorno sensible a 11 β -HSD1" y términos y
 expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la
 actividad de 11 β -HSD1. Respuestas favorables a la modulación de 11 β -HSD1 incluyen alivio o anulación de la
 enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del
 desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una
 60 afección o enfermedad sensible a 11 β -HSD1 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de 11 β -

HSD1. Una afección o trastorno sensible a 11 β -HSD1 puede estar asociado a actividad de 11 β -HSD1 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 11 β -HSD1 (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD1 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 11 β -HSD1 inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de 11 β -HSD1 en células que normalmente no expresan 11 β -HSD1, disminución de la expresión de 11 β -HSD1 o aumento de la expresión de 11 β -HSD1. Una afección o trastorno sensible a 11 β -HSD1 puede incluir una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD1.

Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno sensible a 11 β -HSD2” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 β -HSD2. Respuestas favorables a la modulación de 11 β -HSD2 incluyen alivio o anulación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a 11 β -HSD2 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de 11 β -HSD2. Una afección o trastorno sensible a 11 β -HSD2 puede estar asociado a actividad de 11 β -HSD2 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 11 β -HSD2 (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD2 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno sensible a 17 β -HSD3” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 17 β -HSD3. Respuestas favorables a la modulación de 17 β -HSD3 incluyen alivio o anulación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a 17 β -HSD3 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de 17 β -HSD3. Una afección o trastorno sensible a 17 β -HSD3 puede estar asociado a actividad de 17 β -HSD3 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 17 β -HSD3 (por ejemplo, un inhibidor de 17 β -HSD3 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 17 β -HSD3 inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de 17 β -HSD3 en células que normalmente no expresan 17 β -HSD3, disminución de la expresión de 17 β -HSD3 o aumento de la expresión de 17 β -HSD3. Una afección o trastorno sensible a 17 β -HSD3 puede incluir una afección o trastorno mediado por 17 β -HSD3.

Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno mediado por HSD” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de una hidroxisteroide deshidrogenasa (HSD). Una afección o trastorno mediado por HSD puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad de HSD inapropiada. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por HSD es uno en el que la modulación de una HSD produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de HSD produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno mediado por 11 β -HSD1” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de 11 β -HSD1. Una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD1 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 11 β -HSD1. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD1 es uno en el que la modulación de 11 β -HSD1 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD1 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno mediado por 11 β -HSD2” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de 11 β -HSD2. Una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD2 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 11 β -HSD2. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD2 es uno en el que la modulación de 11 β -HSD2 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 11 β -HSD2 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

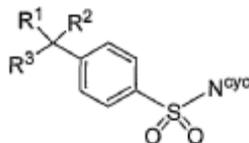
Como se usa en el presente documento, el término “afección o trastorno mediado por 17 β -HSD3” y términos y expresiones relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de 17 β -HSD3. Una afección o trastorno mediado por 17 β -HSD3 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 17 β -HSD3. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por 17 β -HSD3 es uno en el que la modulación de 17 β -HSD3 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 17 β -HSD3 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: DMEM es medio Eagle modificado de Dulbecco; Et₃N es trietilamina; EtOAc es acetato de etilo; MeOH es metanol; EM es

espectrometría de masas; RMN es resonancia magnética nuclear; PBS es solución salina tamponada con fosfato; SPA es ensayo de centelleo por proximidad y TMS es trimetilsililo.

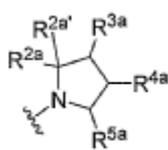
Compuestos de la invención

- 5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), así como sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, denominados en conjunto en lo sucesivo "los compuestos de arilsulfonamida".

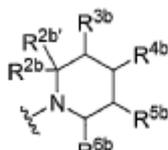


(I)

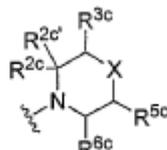
- 10 En la fórmula (I), R^1 se selecciona de $-OH$ y haloalquilo (C_1-C_8); R^2 y R^3 se seleccionan, cada uno de forma independiente, de halógeno, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_8); y N^{cyc} es un heterociclo de nitrógeno que tiene una fórmula seleccionada de la fórmula (a), fórmula (b), fórmula (c) y fórmula (d):



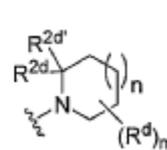
(a)



(b)



(c)



(d)

En las fórmulas (a) a (d), los sustituyentes, subíndices y variables tienen los significados siguientes:

- 15 En la fórmula (a), R^{2a} , $R^{2a'}$ y R^{5a} son cada uno H; R^{3a} y R^{4a} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_5-C_{14}), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), heterocicliclialquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6), $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OR''$, $-OC(O)R'$, $-NRC(O)OR'$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$ y $-NR'C(O)R'$; y, opcionalmente, dos miembros R^{3a} y R^{4a} adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina, condensado con el resto de N^{cyc} ; y en la fórmula (a), al menos uno de R^{3a} , R^{4a} es distinto de H.

- 25 En la fórmula (b), R^{2b} , $R^{2b'}$ y R^{6b} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_5-C_{14}), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), heterocicliclialquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6), $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR'$, $-OR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$ y $-NR'C(O)R'$; y opcionalmente R^{2b} y $R^{2b'}$ se combinan para formar un grupo oxo ($=O$) o tiono ($=S$) cuando al menos uno de R^{3b} , R^{4b} y R^{5b} es distinto de H; R^{3b} , R^{4b} y R^{5b} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_5-C_{14}), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), heterocicliclialquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6), $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR'$, $-OR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, y $-NR'C(O)R'$; y opcionalmente dos miembros R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cyc} ; y en la fórmula (b), al menos uno de R^{2b} , $R^{2b'}$, R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} es distinto de H.

- 35 En la fórmula (c), X es O o $S(O)_k$, en la que k es un número entero de 0 a 2; R^{2c} , $R^{2c'}$ y R^{6c} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_5-C_{14}), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), heterocicliclialquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6), $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NR'C(O)OR'$, $-OR''$, $-SR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, y $-NR'C(O)R'$; y opcionalmente R^{2c} y $R^{2c'}$ se combinan para formar un grupo oxo ($=O$) o tiono ($=S$) cuando al menos uno de R^{3c} y R^{4c} es distinto de H; R^{3c} y R^{5c} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), alcoxi (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo (C_2-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8), heterocicloalquilo (C_5-C_{14}), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_6), heterocicliclialquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), arilalquilo (C_1-C_6), $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-NRC(O)OR'$, $-OR''$, $-SR''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-S(O)R''$, $-SO_2R''$, $-SO_2N(R')_2$, $-N(R')_2$, y $-NR'C(O)R'$; y opcionalmente dos miembros adyacentes de R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{3c} , R^{5c} y R^{6c} se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cyc} ; y en la fórmula (c), al menos uno de R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{3c} , R^{5c} y R^{6c} es distinto de H.

En la fórmula (d), el subíndice m es un número entero de 1 a 6; el subíndice n es 2 ó 3; R^{2d} y R^{2d'} se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente R^{2b} y R^{2d'} se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^d es distinto de H; R^d se selecciona de forma independiente de H, halógeno, CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NRC(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂, y -NR'C(O)R'; y opcionalmente dos miembros de R^d se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cyC}, y en la fórmula (d), al menos uno de R^{2d}, R^{2d'} y R^d es distinto de H.

Para cada una de las fórmulas (a)-(d), cualquier porción de anillo de benceno o piridina de N^{cyC} está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados de halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'. Adicionalmente en estas fórmulas, cada vez R' es, de forma independiente, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆), o dos grupos R', cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo; y cada vez R'' es, de forma independiente, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆).

En la fórmula (l), un conjunto de realizaciones son aquellas en las que R¹ se selecciona de -OH y haloalquilo (C₁-C₈); y R² y R³ se seleccionan de forma independiente de halógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈). Se prefieren las realizaciones en las que R¹ se selecciona de -OH y haloalquilo (C₁-C₄); y R² y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente de alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄). En un grupo particularmente preferido de realizaciones, R¹ es -OH, R² es -CH₃ y R³ es CF₃. En otro grupo particularmente preferido de realizaciones, R¹ es -OH y R² y R³ son, cada uno, CF₃. Cada uno de los grupos preferidos de realizaciones es similarmente preferido cuando se combinan con grupos específicos y/o preferidos de las realizaciones siguientes.

En un grupo de realizaciones, N^{cyC} es un grupo de fórmula (a). Todavía más preferidas son las realizaciones en las que uno de R^{3a} y R^{4a} se selecciona de alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterociclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) y arilalquilo (C₁-C₆).

En otro grupo de realizaciones, N^{cyC} es un grupo de fórmula (b). Dentro de la fórmula (b), un grupo de realizaciones son aquellas en las que al menos uno de R^{2b}, R^{2b'} y R^{6b} es alquilo (C₁-C₈) o hidroxialquilo (C₂-C₈). Para este grupo de realizaciones, los grupos alquilo e hidroxialquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, hidroxietilo e hidroxipropilo. En otro grupo de realizaciones, cada uno de R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} es H, y R^{6b} se selecciona de heteroarilo y heteroarilalquilo (C₁-C₄). En este grupo de realizaciones, el grupo heteroarilo es, preferentemente un grupo heteroarilo de cinco o seis miembros tales como 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 1-pirazolilo, 1-imidazolilo y similares. Preferentemente, R^{6b} se selecciona de 2-, 3- o 4-piridilo. En otro grupo más de realizaciones, al menos uno de R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} es halógeno. En otro grupo más de realizaciones, R^{4b} y R^{5b} o R^{5b} y R^{6b} se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado. En otro grupo más de realizaciones, uno de R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} o R^{6b} es heterociclilo.

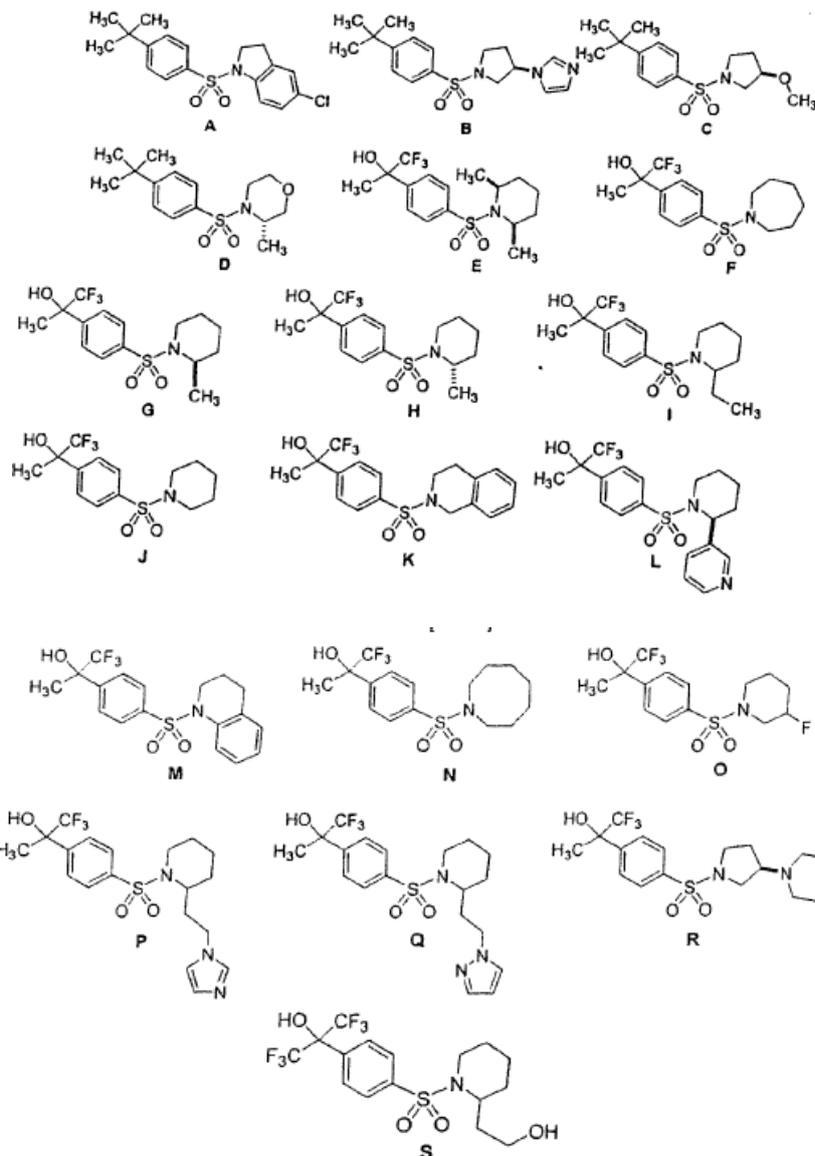
En otro grupo de realizaciones, N^{cyC} es un grupo de fórmula (c). Dentro de la fórmula (c), un grupo de realizaciones son aquellas en las que X es O. En otro grupo de realizaciones, X es S. En otro grupo más de realizaciones al menos uno de R^{2c}, R^{2c'} y R^{6c} es alquilo (C₁-C₈).

En otro grupo de realizaciones, N^{cyC} es un grupo de fórmula (d). Dentro de la fórmula (d), un grupo de realizaciones son aquellas en las que el subíndice n es 2. Otro grupo de realizaciones son aquellas en las que el subíndice n es 3. En ambos de estos grupos de realizaciones, el subíndice m puede ser 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Un experto en la técnica apreciará que otros átomos de carbono en el anillo de siete u ocho miembros que no están sustituidos por R^{2d}, R^{2d'} o R^d tendrán átomos de hidrógeno unidos.

Los compuestos de arilsulfonamida pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diaestereoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de arilsulfonamida, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos.

Debe observarse que se abarcan todos los racematos, mezclas racémicas y estereoisómeros, particularmente mezclas diaestereoméricas o compuestos diaestereoméricamente puros y enantiómeros o compuestos enantioméricamente puros de los anteriores.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención se proporcionan a continuación:



5

La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de fórmula (I) y un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La invención proporciona además compuestos de arilsulfonamida de fórmula (I) que están en forma aislada y purificada.

La invención proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la diabetes, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

15 La invención también proporciona compuestos para usar en procedimientos para tratar la obesidad, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar la para tratar una afección o trastorno mediado por HSD, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad

20

La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

5 La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno mediado por 17 β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

10 La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a HSD, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

15 La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a 11 β -HSD1, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a 11 β -HSD2, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

20 La invención proporciona además compuestos para usar en procedimientos para tratar una afección o trastorno sensible a 17 β -HSD3, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida de Fórmula (I).

Preparación de los compuestos de arilsulfonamida de fórmula I

25 Aquellos expertos en la técnica reconocerán que hay una variedad de procedimientos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos representados en las reivindicaciones consisten en tres partes que pueden realizarse en cualquier orden: formación de un enlace sulfonamida, instalación de un grupo -CR²R³ e instalación o modificación de grupos funcionales unidos al (a los) anillo(s) N^{cyc}. La síntesis de enantiómeros sencillos y diaestereómeros se puede realizar mediante separación de enantiómeros mediante HPLC de fase quiral, síntesis asimétrica o formación de diaestereómeros quirales mediante el uso de auxiliares quirales.

30 Se ha usado una variedad de los procedimientos descritos anteriormente para preparar compuestos de la invención, algunos de los cuales se ejemplifican en los ejemplos.

Composiciones Farmacéuticas

35 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias que comprenden un compuesto de arilsulfonamida, o un estereoisómero, profármaco, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también están englobados por la invención. Las formas farmacéuticas individuales de la invención pueden ser adecuadas para administración por vía oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección intravenosa rápida, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica.

40 Las formas farmacéuticas unitarias de la invención son adecuadas para administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección intravenosa rápida, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos; trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (apósitos); pastas; polvos; vendajes; cremas; esparadrapos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración por vía oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elixires; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

50 La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas de la invención variará normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de inflamación o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos que comprende que una

forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Similarmente, una forma farmacéutica parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos que comprende que una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las que las formas farmacéuticas específicas englobadas por la presente invención variarán de una a otra serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más vehículos, excipientes o diluyentes. Excipientes adecuados son muy conocidos para los expertos en la técnica de la farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en el presente documento. Que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica dependerá de una variedad de factores muy conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la manera en la que la forma farmacéutica se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no aptos para su uso en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica.

La presente invención engloba adicionalmente formas farmacéuticas que comprenden principios activos y composiciones farmacéuticas anhidras (por ejemplo, <1% de agua), ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como un medio de simulación de almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la vida útil en almacenamiento o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2ª ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que habitualmente se encuentra humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, envase y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de forma que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases alveolados y envases de tiras.

La invención engloba adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompondrá un principio activo. Tales compuestos, que se denominan en el presente documento "estabilizadores," incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales.

El compuesto de arilsulfonamida puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, cerdo, mono, etc.) como un modulador de 11 β -HSD1, un fármaco profiláctico o terapéutico de diabetes, un fármaco profiláctico o terapéutico de complicación diabética (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto cardiaco e infarto cerebral basado en arteriosclerosis, etc.), un fármaco profiláctico o terapéutico de hiperlipidemia, un fármaco profiláctico o terapéutico de obesidad, enfermedad neurodegenerativa y similares, o un fármaco profiláctico o terapéutico de enfermedades mediadas por 11 β -HSD1.

El compuesto de arilsulfonamida puede administrarse a un mamífero simultáneamente con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad tal como diabetes u obesidad con el objetivo de la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad. Como tales, los compuestos de arilsulfonamida de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades que incluyen, entre otras, diabetes y obesidad.

Dependiendo de la enfermedad que vaya a tratarse y el estado del paciente, los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local), y pueden formularse solos o juntos en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de liberación prolongada en la que el principio activo se libera durante un periodo de tiempo definido.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de arilsulfonamida puede administrarse simultáneamente con otro agente terapéutico que es útil para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad u

otra enfermedad o puede administrarse en un momento antes de o después de otro agente terapéutico. En el caso de administración combinada puede administrarse una composición farmacéutica que contiene el compuesto de arilsulfonamida y un agente terapéutico adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto de arilsulfonamida y una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado. Las vías de administración de las composiciones farmacéuticas respectivas pueden ser iguales o diferentes.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de arilsulfonamida puede administrarse a una dosis de 50 mg a 800 mg por administración, que se administra una vez a varias veces a día. Además, el compuesto puede administrarse a una dosis más pequeña. El agente farmacéutico combinado puede administrarse a una dosis generalmente empleada para la profilaxis o el tratamiento de diabetes u obesidad o a una dosis más pequeña que esa.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferenciarse dependiendo de factores tales como, pero no se limitan a, la vía por la que va a administrarse a los pacientes. Sin embargo, formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un compuesto de arilsulfonamida, o una sal, solvato, clatrato, hidrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión u otras afecciones o trastornos asociados a la modulación de una hidroxisteroide deshidrogenasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que pueden administrarse en una dosis única o dosis múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg por día, se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, administrada como una dosis única una vez al día por la mañana, pero preferentemente como dosis divididas durante todo el día tomadas con la comida. Más preferentemente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas de forma equitativa. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más preferentemente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el control del paciente, el tratamiento debe iniciarse a una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día tanto como dosis única o como dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente

Para tratamiento de multifármacos puede variarse la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la invención se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Sin embargo, se entenderá que puede variarse el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a tratamiento.

Formas farmacéuticas orales

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas tales como, entre otras, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas farmacéuticas contienen cantidades predeterminadas de principios activos y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia muy conocidos para aquellos expertos en la técnica. Véase de forma general, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el (los) principio(s) activo(s) en una mezcla íntima con al menos un excipiente según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales o de aerosol incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones,

azúcares, microcelulosa cristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas. Tales formas farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego moldeando el producto en la presentación deseada, si fuera necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, entre otras, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, nº 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de las mismas.

Ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, entre otras, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está normalmente presente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, entre otras, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o de tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 miligramos del principio activo. En otras realizaciones, la composición se proporciona en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 10,0, aproximadamente 15,0, aproximadamente 20,0, aproximadamente 25,0, aproximadamente 50,0, aproximadamente 75,0, aproximadamente 100,0, aproximadamente 150,0, aproximadamente 200,0, aproximadamente 250,0, aproximadamente 300,0, aproximadamente 400,0, aproximadamente 500,0, aproximadamente 600,0, aproximadamente 750,0, aproximadamente 800,0, aproximadamente 900,0, o aproximadamente 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

Formas farmacéuticas de liberación retardada

Los principios activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son muy conocidos para aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. n°: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Tales formas farmacéuticas pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas para aquellos expertos en la técnica, que incluyen aquellas descritas en el presente documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los principios activos de la invención. Por tanto, la invención engloba formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral tales como, entre otras, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

Los productos farmacéuticos de liberación controlada pueden mejorar el tratamiento farmacológico con respecto al logrado por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de principio activo para curar o controlar la afección en una duración mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación y aumento del cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de inicio de la acción u otras características tales como niveles en sangre del fármaco y, por tanto, pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y gradualmente y continuamente liberar otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener constante este nivel de fármaco en el organismo, el fármaco deberá liberarse de la forma farmacéutica a una tasa que sustituya la cantidad de fármaco que está siendo metabolizada y eliminada del organismo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por diversas condiciones que incluyen, entre otras, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

Formas farmacéuticas parenterales

Las formas farmacéuticas parenterales pueden administrarse a pacientes por diversas vías que incluyen, entre otras, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección intravenosa rápida), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración normalmente evita las defensas naturales del paciente contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferentemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, entre otras, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverlos o suspenderlos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. Por ejemplo, composiciones estériles liofilizadas adecuadas para reconstitución en formas farmacéuticas libres de partículas adecuadas para la administración a seres humanos.

Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son muy conocidos para aquellos expertos en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no se limitan a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos divulgados en el presente documento también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

Se prefieren formas farmacéuticas parenterales para los procedimientos de prevención, tratamiento o control de una enfermedad en un paciente con cáncer.

Formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas

5 Las formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas de la invención incluyen, entre otras, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz" que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

10 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas englobadas por la presente invención son muy conocidos para aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Si se desea, a las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas también pueden añadirse hidratantes o humectantes. Ejemplos de tales componentes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

20 Dependiendo del tejido específico que vaya a tratarse pueden usarse componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o después del tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar en la administración de los principios activos al tejido. Potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles en agua o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

30 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. Similarmente, la polaridad de un vehículo de disolvente, su fuerza iónica o la tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir de vehículos de lípidos para la formulación, de agente emulsionante o tensioactivo y de agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para
35 ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Formas farmacéuticas mucosas y administración en el pulmón

40 Las formas farmacéuticas mucosas de la invención incluyen, entre otras, soluciones oftálmicas, pulverizadores y aerosoles, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad bucal pueden formularse como enjuagues bucales o como geles bucales. En una realización, el aerosol comprende un vehículo. En otra realización, el aerosol está libre de vehículo.

45 Un compuesto de la invención también puede administrarse directamente al pulmón por inhalación (véase, por ejemplo, Tong y col., publicación internacional nº WO 97/39745; Clark y col., publicación internacional nº WO 99/47196, que se incorporan en el presente documento por referencia). Para administración por inhalación, un compuesto de arilsulfonamida puede administrarse convenientemente al pulmón por varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, un inhalador de dosis medida ("MDI") que utiliza botes que contienen un propulsor adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfonamida directamente al
50 pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles de varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo Wellcome, Schering Plough y Vectura.

55 Alternativamente, un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfonamida al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh y col., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397, que se incorpora en el presente documento por referencia). Los dispositivos DPI usan normalmente un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que luego puede ser inhalada por el paciente. Los dispositivos DPI también son muy conocidos en la técnica y pueden comprarse de varios vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI") que

permite la administración de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles de compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

- 5 Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfonamida al pulmón es un dispositivo de spray líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de spray líquidos usan orificios de boquillas extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármaco líquidas que luego pueden ser inhaladas directamente en el pulmón.

10 En una realización preferida se usa un dispositivo nebulizador para administrar un compuesto de arilsulfonamida al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar finas partículas que pueden ser fácilmente inhaladas (véase, por ejemplo, Verschoile y col., British J Cancer, 1999, 80, supl. 2, 96). Ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véanse, Armer y col., patente de EE.UU. n° 5.954.047; van der Linden y col., patente de EE.UU. n° 5.950.619; van der Linden y col., patente de EE.UU. n° 5.970.974), Aventis y Batelle Pulmonary Therapeutics. Los compuestos inhalados administrados por dispositivos nebulizadores están actualmente en investigación como tratamiento para cáncer aerodigestivo (Engelke y col., póster 342 en la Asociación americana para la investigación del cáncer, San Francisco, Calif., 15 de abril de 2000) y cáncer de pulmón (Dahl y col., póster 524 en la Asociación americana para la investigación del cáncer, San Francisco, Calif., 15 de abril de 2000).

20 En una realización particularmente preferida se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar un compuesto de arilsulfonamida al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar disoluciones o suspensiones de fármaco líquido (véanse, por ejemplo, Noakes y col., patente de EE.UU. n° 4.765.539; Coffee, patente de EE.UU. n° 4.962.885; Coffee, publicación internacional n° WO 94/12285; Coffee, publicación internacional n° WO 94/14543; Coffee, publicación internacional n° WO 95/26234, Coffee, publicación internacional n° WO 95/26235; Coffee, publicación internacional n° WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas del compuesto de la formulación de la invención pueden ser parámetros que es importante optimizar cuando se administra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y tal optimización se realiza rutinariamente por un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar más eficazmente fármacos al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. Otros procedimientos de administración intrapulmonar de un compuesto de arilsulfonamida serán conocidos para el experto en la técnica y están dentro del alcance de la invención.

30 Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquido y dispositivos de aerosol EHD normalmente incluirán un compuesto de arilsulfonamida con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la disolución o suspensión de un compuesto de arilsulfonamida. Preferentemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros procedimientos de formulación de soluciones de fármacos líquidas o suspensión adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos para aquellos expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, Biesalski, patentes de EE.UU. n° 5.112.598; Biesalski, 5.556.611, que se incorporan en el presente documento por referencia). Un compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

40 Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de arilsulfonamida también puede formularse como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Otros sistemas de administración

50 Alternativamente pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar un compuesto de arilsulfonamida. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald y col., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek y col., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). En otra realización pueden usarse materiales poliméricos (véanse Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy y col., Science 1985, 228, 190; During y col., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriéndose así solo una

fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, anteriormente, vol. 2, pág. 115 (1984)). Puede usarse otro sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, *Science*, 1990, 249, 1527).

5 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas mucosas englobadas por la presente invención son muy conocidos para aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas y dependen del sitio o procedimiento particular con el que se administrará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de
10 tales componentes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. Similarmente, la polaridad de un vehículo de disolvente, su fuerza iónica o la tonicidad pueden ajustarse
15 para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir de vehículo de lípidos para la formulación, de agente emulsionante o tensioactivo y de agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para
20 ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Usos terapéuticos de los compuestos de arilsulfonamida

En un aspecto, la invención proporciona compuestos para usar en procedimientos de tratar o evitar una afección o trastorno asociado a la modulación de hidroxisteroide deshidrogenasas administrando a un paciente que tiene una afección o trastorno tal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En un
25 grupo de realizaciones, las afecciones y trastornos, que incluyen enfermedades crónicas de seres humanos u otras especies, pueden tratarse con moduladores, estimuladores o inhibidores de las hidroxisteroide deshidrogenasas tales como 11 β -HSD1.

Tratamiento o prevención de diabetes

La diabetes y las afecciones diabéticas pueden tratarse o evitarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida.
30

Los tipos de diabetes que pueden tratarse o evitarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida incluyen diabetes mellitus de tipo I (diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus dependiente de insulina o DMID), diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o DMNID), insulinopatías, diabetes asociada a trastornos pancreáticos, diabetes asociada a otros trastornos (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario y somatostatina), síndromes de resistencia a insulina tipo A y tipo B, diabetes lipoatrófica y diabetes inducida por toxinas de células β .
35

En una realización preferida, el tipo de diabetes que está tratándose es diabetes de tipo II.

Tratamiento o prevención de obesidad

La obesidad puede tratarse o evitarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida.
40

La obesidad puede tener determinantes genéticos, medioambientales (por ejemplo, se gasta menos energía de la que se consume) y regulatorios. La obesidad incluye obesidad exógena, hiperinsulínica, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, de la parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, adiposidad hipofisaria e hiperfagia. Los trastornos metabólicos tales como hiperlipidemia y diabetes y los trastornos cardiovasculares tales como hipertensión y arteriopatía coronaria se asocian habitualmente a obesidad.
45

Las complicaciones debidas a la obesidad también pueden tratarse o evitarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida. Tales complicaciones incluyen, entre otras, apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, trastornos ortopédicos de articulaciones que soportan peso y que no soportan peso, y trastornos de la piel resultantes de un aumento de la sudoración o secreciones de la piel.
50

Tratamiento o prevención de otras afecciones

Otras afecciones que pueden tratarse o evitarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida incluyen, entre otras, cualquier afección que responda a la modulación, preferentemente inhibición, de hidroxisteroide deshidrogenasas o isoformas específicas de las mismas, y, por tanto,

se beneficie de la administración de un modulador tal. Afecciones representativas a este respecto incluyen, entre otras, trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovasculares relacionados tales como síndrome X, enfermedad del ovario poliquístico, trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia y bulimia), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia y síndrome de Cushing; enfermedades asociadas a las mismas tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía y nefropatía; trastornos neurológicos tales como enfermedad neurodegenerativa, neuropatía y atrofia muscular progresiva; trastornos cognitivos tales como trastornos del aprendizaje relacionados con la edad, demencia, neurodegeneración, así como para mejorar la función cognitiva en sujetos que oscila de sujetos gravemente deteriorados (por ejemplo, demencia asociada a Parkinson o Alzheimer) a levemente deteriorados (por ejemplo, trastorno de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo inducido por fármacos) a no deteriorados (por ejemplo, potenciadores cognitivos para la población general) (véase, Sandeep, y col., PNAS, disponible electrónicamente en www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101); trastornos relacionados con andrógenos y/o estrógenos tales como cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, hiperplasia prostática benigna, cáncer de ovario, cáncer de útero y pseudohermafroditismo masculino; endometriosis, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, infecciones víricas, trastornos inflamatorios y trastornos inmunitarios.

Agentes terapéuticos adicionales

En una realización, los presentes compuestos para usar en procedimientos para tratar o evitar comprenden además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico útil para tratar o evitar las enfermedades o trastornos divulgados en el presente documento. En esta realización, el tiempo en el que el efecto terapéutico del otro agente terapéutico se ejerce se solapa con el tiempo en el que se ejerce el efecto terapéutico del compuesto de arilsulfonamida.

Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las afecciones o trastornos para los que son útiles los compuestos de la invención que incluyen diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión y las patologías indicadas anteriormente.

Tales otros agentes o fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de arilsulfonamida. Cuando un compuesto de arilsulfonamida se usa al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos, además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de arilsulfonamida.

Para el tratamiento o la prevención de diabetes, un compuesto de arilsulfonamida puede administrarse con otro agente terapéutico que incluye, pero no se limitan a, agentes antidiabéticos tales como, insulina inhalada (*Exubera*®), miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinitida, glimpirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibornurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida), biguanidas (por ejemplo, metformina (*Glucophage*®)), inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol), compuestos de tiazolidinión (por ejemplo, rosiglitazona (*Avandia*®)), troglitazona (*Rezulin*®), ciglitazona, pioglitazona (*Actos*®) y englitazona), reguladores de la glucosa prandiales (por ejemplo, repaglinida y nateglinida) y antagonistas de receptores de glucagón.

Para el tratamiento o la prevención de obesidad, un compuesto de arilsulfonamida puede administrarse con otro agente terapéutico que incluye, pero no se limitan a, agonistas de receptores β 3 adrenérgicos, leptina o derivados de los mismos, antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5), y mazindol.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de arilsulfonamida, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (i) hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina (*Zocor*®), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (*Lipitor*®) y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados de ácido fibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), probucol, nitroglicerina e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno sintetasa; (ii) agentes antitrombóticos tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β -bloqueadores (por ejemplo, atenolol), agonistas β adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), antagonistas de la angiotensina II, inhibidores y vasodilatadores de ACE (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato); (iii) agonistas de PPAR, por ejemplo, agonistas de PPAR γ y PPAR δ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubricantes o emolientes tales como vaselina y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D₃ (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (*Dovonex*®)), PUVA, antralina (*Drithrocreme*®), etretinato (*Tegison*®) e isotretinoína; (vi) tratamientos para glaucoma tales como

agonistas colinérgicos (por ejemplo, pilocarpina y carbacol), inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, fisostigmina, neostigmina, demacario, yoduro de ecotiofato e isofluorofato), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, etoxzolamida y dorzolamida), agonistas adrenérgicos no selectivos (por ejemplo, epinefrina y dipivefrina), agonistas adrenérgicos α_2 -selectivos (por ejemplo, apraclonidina y brimonidina), β -bloqueadores (por ejemplo, timolol, betazolol, levobunolol, carteolol y metipranolol), análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost) y diuréticos osmóticos (por ejemplo, glicerina, manitol e isosorbida); corticoesteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticoesteroides tales como budesonida; (vii) inmunodepresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, *Sandimmune®*, *Neoral®*), tacrolimus (FK-506, *Prograf®*), rapamicina (sirolimus, *Rapamune®*) y otros inmunodepresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (*CellCept®*); (viii) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclozico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicamas (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (ix) inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) tales como celecoxib (*Celebrex®*) y rofecoxib (*Vioxx®*); (x) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (xi) analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxycodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; (xiii) un agente hepatoprotector; y (xiv) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo.

La relación de peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de arilsulfonamida se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de arilsulfonamida y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Kits

La invención abarca kits que pueden simplificar la administración de los compuestos de arilsulfonamida o la composición de la invención a un paciente.

Un kit típico comprende una dosificación unitaria de un compuesto de arilsulfonamida. En una realización, la forma farmacéutica unitaria es en un recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la forma farmacéutica unitaria está en un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfonamida como un liofilizado o sal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el kit puede comprender adicionalmente otro recipiente que contiene una disolución útil para la reconstitución del liofilizado o disolución de la sal. El kit también puede comprender una etiqueta o instrucciones impresas para el uso de los compuestos de arilsulfonamida.

En una realización adicional, el kit comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición de la invención.

Los kits pueden comprender adicionalmente uno o más dispositivos que son útiles para administrar las formas farmacéuticas unitarias de los compuestos de arilsulfonamida o una composición de la invención. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche o un enema, que opcionalmente contienen las formas farmacéuticas unitarias.

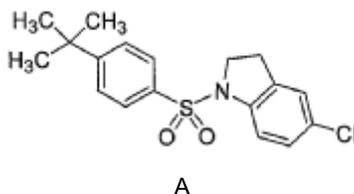
El alcance de la presente invención no estará limitado por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos, que están destinados a ser ilustrativos de algunos aspectos de la invención y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de la invención. De hecho, para los expertos en la técnica serán evidentes diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento y se pretende que entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Con este fin, debe observarse que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden omitirse de las estructuras dibujadas de forma coherente con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos y que un experto en la técnica de la química orgánica apreciaría fácilmente su presencia.

Ejemplos

Los compuestos de arilsulfonamida representados por las fórmulas de la presente invención y los procedimientos de preparación de los mismos se explican en detalle en los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la invención.

5 Ejemplo A

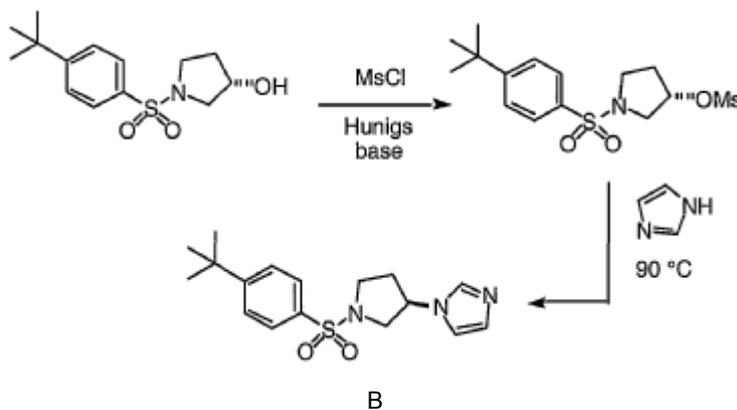
Síntesis de 5-cloro-1-(4-terc-butilfenilsulfonil)-2,3-dihidroindol



10 Se disolvió 5-cloro-2,3-dihidroindol (148 mg, 0,955 mmol, 1,0 equiv) en 4 ml de CH_2Cl_2 , seguido de la adición de 400 μl de trietilamina (2,87 mmol, 3,0 equiv) y 200 mg de cloruro de 4-terc-butilsulfonilo (0,859 mmol, 0,9 equiv). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y la solución resultante se vertió en un cartucho 3M Empore 4415(SD) C18-SD de octadecilo hidrófobo. Las fases orgánicas que se pasaron a través del cartucho se concentraron después a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0,5% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,75 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,61 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,47 (d, J= 19,2 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 3,90 (t, J= 8,5 Hz, 2 H), 2,93 (t, J= 8,4 Hz, 2 H), 1,23 (s, 9 H).

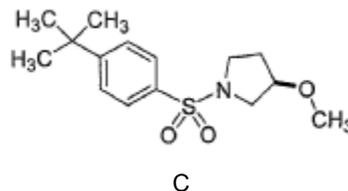
Ejemplo B

20 Síntesis de 3-(R)-1-(4-terc-butilfenilsulfonil)-3-imidazol-1-il)-pirrolidina



25 Se disolvió 3-(S)-3-hidroxi-1-(4-terc-butilfenilsulfonil)-pirrolidina (1,93 g, 6,81 mmol, 1,0 equiv, preparada como en el ejemplo A) en 50 ml de CH_2Cl_2 , seguido de la adición de 1,54 ml de base de Hunig (8,85 mmol, 1,3 equiv.) y cloruro de metanosulfonilo (0,58 ml, 7,49 mmol, 1,1 equiv). Después de agitar durante 20 min, la solución se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo 2 x CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se lavaron después (1 x HCl 1 N, 1 x NaHCO_3 saturado), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida dio 2,19 g del mesilato en forma de un sólido blanco (6,06 mmol, 89%).

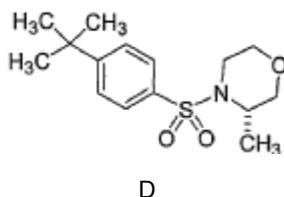
30 El mesilato preparado anteriormente (165 mg, 0,456 mmol) se combinó con 1 g de imidazol en un tubo sellado. El tubo sellado se introdujo después en un baño de aceite y se calentó hasta 90 °C. Después de calentar durante 15 h, la solución caliente se diluyó con H_2O y se extrajo 2 x CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas recogidas se lavaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,76 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,67 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,02 (t, J= 1,2 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,76 (ddd, J= 5,6, 6,6, 12,2 Hz, 1 H), 3,62 (dd, J= 6,1, 10,6 Hz, 1 H), 3,41 (ddd, J= 3,7, 6,2, 14,2 Hz, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,30 (s, 9 H).

Ejemplo C**Síntesis de 3-(R)-1-(4-terc-butilfenilsulfonil)-3-metoxipirrolidina**

5

Usando el procedimiento general del ejemplo A pero sustituyendo la 3-(R)-3-metoxipirrolidina por 5-cloro-2,3-dihidroindol, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,71 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 3,82 (m, 1 H), 3,30-3,17 (m, 3 H), 3,10 (ddd, J= 7,5, 9,2, 9,4 Hz, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,78 (m, 2 H), 1,31 (s, 9 H).

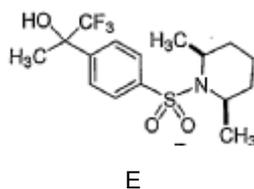
10

Ejemplo D**Síntesis de 2-(S)-2-metil-1-(4-terc-butilfenilsulfonil)-morfolina**

15

Usando el procedimiento general del ejemplo A, pero sustituyendo la 2-(S)-2-metilmorfolina (preparada como en: Powers, J. P., documento US 6.599.911) por 5-cloro-2,3-dihidroindol, el producto deseado se obtuvo como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,72 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,62 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 3,49 (dd, J= 1,2,11,4 Hz, 1 H), 3,39-3,30 (m, 2 H), 3,25 (dd, J= 2,7, 11,6 Hz, 1 H), 3,16 (ddd, J= 3,2, 11,4,12,3 Hz, 1 H), 1,03 (d, J= 6,8 Hz, 3 H).

20

Ejemplo E**Síntesis de *syn*-2,6-dimetil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina**

25

A una solución de 1 ml de 2,6-dimetilpiperidina en 1 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 200 mg de cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (0,915 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante 135 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado y la solución resultante se vertió en un cartucho 3M Empore 4415(SD) C18-SD de octadecilo hidrófobo. Las fases orgánicas que se pasaron a través del cartucho se concentraron después a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el producto deseado como un aceite incoloro (60 mg, 0,203 mmol, 22 %).

30

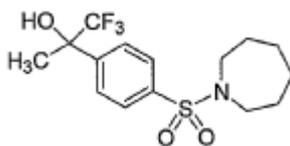
La 4-acetilbencenosulfonamida preparada anteriormente (60 mg, 0,203 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 1 ml de THF, seguido de la adición de 0,812 ml de una solución 0,5 M de TMSCF_3 en THF (0,406 mmol, 2,0 equiv). Después de agitar durante 5 min se añadieron 0,203 ml de una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamnio (TBAF, 0,203 mmol, 1,0 equiv). La solución roja resultante se dejó agitar durante 40 min, se diluyó con HCl 1,0 N, se extrajo con 2 x

35

EtOAc, se lavó (1 x NaHCO₃ saturado), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un aceite incoloro. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,84 (d, J= 8,7 Hz, 2 H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 1,71 (s, 3 H), 1,60 (m, 2 H), 1,25 (d, J= 7,1 Hz, 6 H), 1,20 (m, 2 H).

5 Ejemplo F

Síntesis de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-homopiperidina



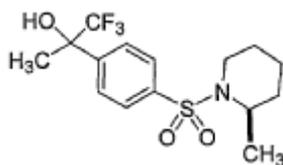
F

10 A una solución de 1 g de homopiperidina (10,1 mmol, 7,37 equiv) y 0,5 ml de trietilamina (3,59 mmol, 2,6 equiv) en 20 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 300 mg de cloruro de 4-acetilbenzenosulfonilo (1,37 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x CH₂Cl₂), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un sólido blanco 293 mg (1,04 mmol, 76%).

15 La 4-acetilbenzenosulfonamida preparada anteriormente (247 mg, 0,879 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 10 ml de THF, seguido de la adición en 3,52 ml de una solución 0,5 M de CF₃TMS en THF. Tras 5 minutos, se añadieron 229 mg de hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (0,879 mmol, 1,0 equiv) a la solución en agitación. Tras agitar 21 horas, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat., se extrajo (2 x EtOAc), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,80 (s, 4 H), 6,84 (s, 1 H), 3,21 (t, J = 5,8 Hz, 4 H), 1,71 (s, 3 H), 1,63 (m, 4 H), 1,50 (m, 4 H).

Ejemplo G

Síntesis de 2-(R)-2-metil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

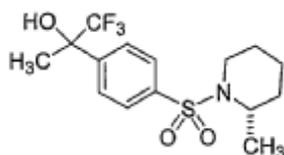


G

25 Usando el procedimiento general de los ejemplos E y F, pero sustituyendo la 2-(R)-2-metil-piperidina (preparada como en Doller, D. y col., *Tetrahedron Assymetry* 1275-1278, 8, 1997) por 2,6-dimetilpiperidina (en el ejemplo E) u homopiperidina (en el ejemplo F), se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,82 (d, J= 9,0 Hz, 2 H), 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 2,96 (ddd, J= 2,2, 12,8, 13,5 Hz, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,57-1,38 (m, 5 H), 1,19 (m, 1 H), 0,99 (d, J= 6,9 Hz, 3 H), ESI-EM *m/z* 352,3 (M+H⁺), Anal, calcd. para C₁₅H₂₀F₃NO₃S C, 51,27; H, 5,74; N, 3,99; S, 9,13, Hallado: C, 51,54; H, 5,72; N, 4,08; S, 9,21.

35 Ejemplo H

Síntesis de 2-(S)-2-metil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

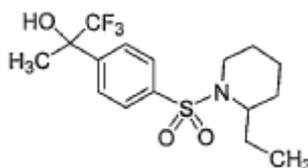


H

- 5 Usando el procedimiento general de los ejemplos E y F, pero sustituyendo la 2-(S)-2-metil-piperidina (preparada como en Doller, D. y col., *Tetrahedron Assymetry* 1275-1278, 8, 1997) por 2,6-dimetilpiperidina (en el ejemplo E) u homopiperidina (en el ejemplo F), se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,80 (d, J= 9,0 Hz, 2 H), 7,79 (d, J- 9,0 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,96 (ddd, J= 2,6, 13,2, 13,2 Hz, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,45-1,38 (m, 5 H), 1,20 (m, 1 H), 0,99 (d, J= 6,9 Hz, 3 H), ESI-EM m/z 352,3 (M+H⁺), Anal, calcd. para C₁₅H₂₀F₃NO₃S C, 51,27; H, 5,74; N, 3,99; S, 9,13, Hallado: C, 51,26; H, 5,76; N, 4,08; S, 9,17.

Ejemplo I

Síntesis de 2-etil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

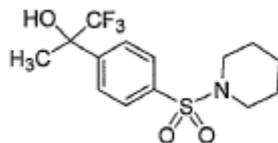


I

- 15 Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la 2-etilpiperidina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado como un aceite dorado claro. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,86 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,81 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 2,97 (ddd, J= 2,3, 13,4, 13,9 Hz, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,42 (m, 5 H), 1,21 (m, 1 H), 0,99 (m, 1 H), 0,79 (t, J= 7,4 Hz, 3 H).

Ejemplo J

Síntesis de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

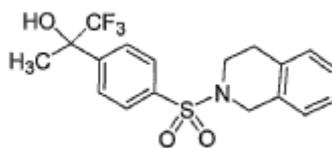


J

- 25 Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la piperidina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,86 (d, J= 8,5 Hz, 2 H), 7,77 (d, J= 8,5 Hz, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 2,89 (t, J= 5,3 Hz, 4 H), 1,71 (s, 3 H), 1,53 (m, 4 H), 1,36 (m, 2 H).

Ejemplo K

Síntesis de 2(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

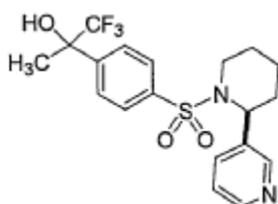


K

5 Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,88 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 7,84 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 7,12 (m, 4 H), 6,87 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,85 (t, J= 5,9 Hz, 2 H), 1,70 (s, 3 H).

Ejemplo L**Síntesis de 2-(S)-2-(piridin-3-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina**

10

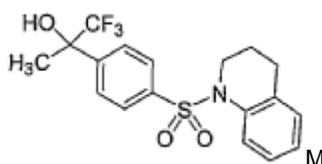


L

15 Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la 2-(S)-2-(piridin-3-il)-piperidina por homopiperidina, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (CHCl_3 , 400 MHz) δ 8,46 (m, 2 H), 7,85 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,72 (d, J= 8,4 Hz, 2 H), 7,66 (d, J= 7,8 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 5,28 (m, 1 H), 3,82 (d, J= 14,3 Hz, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,20 (d, J= 14,8 Hz, 1 H), 1,82 (s, 3 H), 1,82-1,38 (m, 5 H).

Ejemplo M**Síntesis de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina**

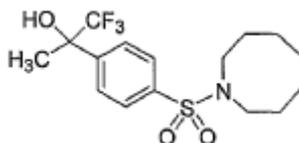
20



25 Usando el procedimiento general en el ejemplo F pero sustituyendo la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (CHCl_3 , 300 MHz) δ 7,93 (d, J= 6,6 Hz, 1 H), 7,78 (s, 4 H), 7,36 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 3,97 (dd, J= 4,6, 5,7 Hz, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 1,82 (dd, J= 4,5, 9,3 Hz, 2 H), 1,72 (s, 3 H)..

Ejemplo N**Síntesis de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-heptametenimina**

30

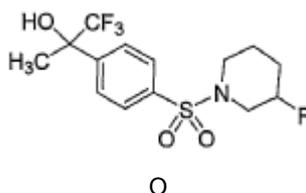


N

Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la heptametenimina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,81 (s, 4 H), 6,85 (s, 1 H), 3,09 (m, 4 H), 1,71 (s, 3 H), 1,60 (m, 10 H).

5 Ejemplo O

Síntesis de 3-fluoro-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

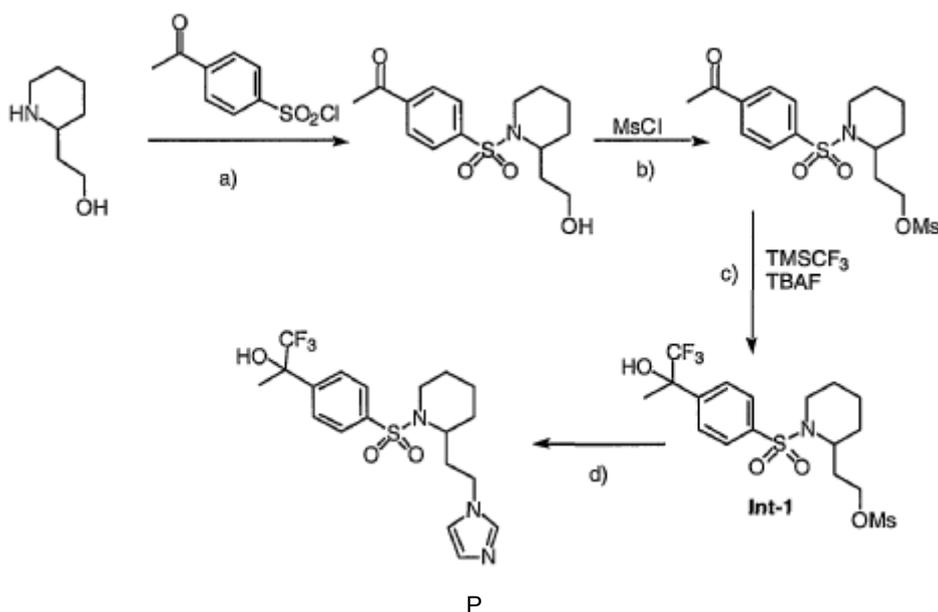


10

Usando el procedimiento general del ejemplo F pero sustituyendo la 3-fluoropiperidina por homopiperidina se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 7,84 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,90 (dd, $J=11,0, 27,9$ Hz, 1 H), 2,63 (t, $J=10,1$ Hz, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,62 (m, 4 H).

15 Ejemplo P

Síntesis de 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-piperidina



20

a) A una solución de 1,0 g de 2-piperidinetanol (7,73 mmol, 1,11 equiv) y 3,0 ml de trietilamina (21,5 mmol, 3,1 equiv) en 20 ml de CH_2Cl_2 se añadieron 1,52 g de cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (6,95 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 sat., se extrajo (2 x CH_2Cl_2), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) dio el producto deseado en forma de un sólido blanco 1,56 g (5,01 mmol, 72%).

25

b) La sulfonamida de piperidina preparada anteriormente (1,19 g, 3,83 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 80 ml de CH_2Cl_2 seguido de la adición de 0,867 ml de base de Hunig (4,98 mmol, 1,3 equiv) y 0,325 ml de cloruro de metanosulfonilo (4,21 mmol, 1,1 equiv). Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 sat. y se extrajo 2 x CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con agua (1 x HCl 1 N, 1 x NaHCO_3 sat.), se secó

(Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2% MeOH/CH₂Cl₂) dio 1,416 g del producto de mesilato de cómo un aceite incoloro (95%, 3,64 mmol).

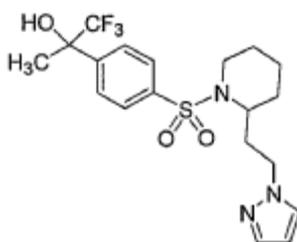
5 c) El mesilato preparado anteriormente en la etapa b (1.416 g, 3,64 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 20 ml de THF, seguido de la adición de 14,56 ml de una solución 0,5 M de CF₃TMS en THF (7,28 mmol, 2,0 equiv). La solución se dejó agitar durante 10 min, seguido de la adición lenta de 3,64 ml una solución 1,0 M de TBAF en THF (3,64 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante 10 min adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo 3 x EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con 1 x HCl 1 N, 1 x NaHCO₃ sat., se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 1,5% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto (Int-1) como una espuma pegajosa blanca.

10 d) El mesilato preparado en la etapa c anteriormente (Int-1, 293 mg, 0,638 mmol, 1,0 equiv) se combinó con 1 g de imidazol (14,7 mmol, 23,0 equiv) en un tubo sellado. El tubo se introdujo en un baño a 120 °C con agitación durante 3,75 h, tiempo tras el cual la solución caliente se diluyó con H₂O. La solución acuosa resultante se extrajo (3 x CH₂Cl₂), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil-sulfonil)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-piperidina como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,86 (d, J= 8,7 Hz, 2 H), 7,80 (d, J= 8,7 Hz, 2 H), 7,61 (d, J= 0,8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,87 (d, J= 0,9 Hz, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 3,91 (t, J= 7,0 Hz, 2 H), 3,70 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,03 (M, 1 H), 1,84 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,40 (m, 4 H), 1,19 (m, 1 H), 0,99 (m, 1 H).

Ejemplo Q

Síntesis de 2-(2-pirazol-1-il-etil)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

20

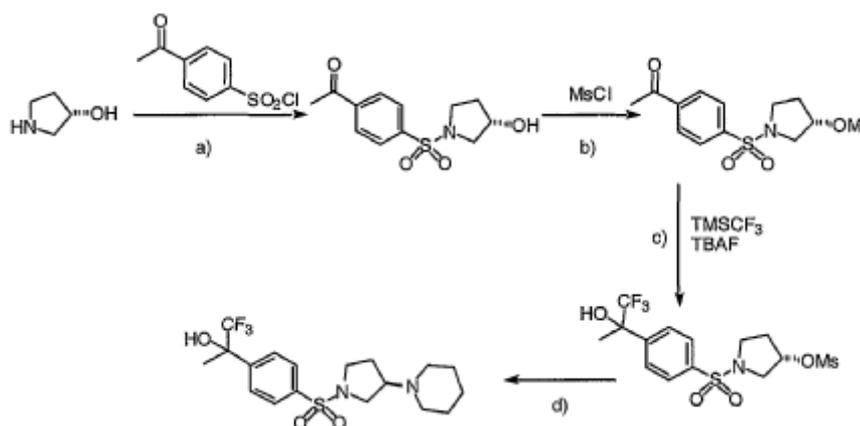


Q

25 Usando el procedimiento general del ejemplo P pero sustituyendo el pirazol por imidazol en la etapa d (es decir hacer reaccionar el **Int-1** con pirazol), se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,85 (d, J= 8,9 Hz, 2 H), 7,79 (d, J= 8,9 Hz, 2 H), 7,69 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J= 1,6 Hz, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,21 (t, J= 2,0 Hz, 1 H), 4,01 (m, 2 H), 3,99 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,02 (t, J= 13,5 Hz, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,40 (m, 4 H), 1,19 (m, 1 H), 1,00 (m, 1 H).

Ejemplo R

Síntesis de 3-(R)-3-(piperidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-pirrolidina



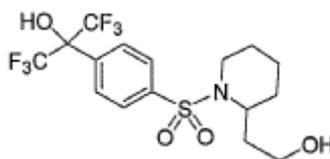
R

- 5 a) A una solución de 2,0 g de (S)-3-pirrolidino (22,95 mmol, 1,05 equiv) en 100 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 4,16 ml de Et₃N (29,84 mmol, 1,37 equiv), seguido de 4,77 g de cloruro de 4-acetilbencenosulfonilo (21,81 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante 22 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. La solución se extrajo después (2 x CH₂Cl₂), se lavó (1 x IN HCl, 1 x NaHCO₃), se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se usó directamente en la siguiente reacción.
- 10 b) La sulfonamida obtenida en la etapa a (2,93 g, 10,89 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂ seguido de la adición de 2,47 ml de base de Hunig (14,16 mmol, 1,3 equiv) y 0,927 ml de cloruro de metanosulfonilo (11,98 mmol, 1,1 equiv). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,1N y se extrajo 2 x CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con 1 x HCl 0,1 N, 1 x NaHCO₃ sat., se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2% MeOH/CH₂Cl₂) dio 3,35 g del producto de mesilato como un sólido blanco (89%, 9,65 mmol).
- 15 c) El mesilato obtenido en la etapa b (3,35 g, 9,65 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en 50 ml de THF, seguido de la adición de 38,6 ml de una solución 0,5 M de CF₃TMS en THF (19,3 mmol, 2,0 equiv). Después de agitar durante 15 min se añadieron, gota a gota con una jeringuilla, 9,65 ml de una solución 1,0 M de TBAF en THF (9,65 mmol, 1,0 equiv). Después de agitar durante otros 40 min, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ sat. y se extrajo 2 x EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron después (1 x HCl 0,1N), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2% MeOH/CH₂Cl₂) dio 1,009 g del producto de trifluorometilcarbinol como un sólido blanco (2,42 mmol, 25%).
- 20 d) Síntesis de 3-(R)-3-(piperidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-pirrolidina: El trifluorometilcarbinol preparado en la etapa c (80 mg, 0,192 mmol, 1,0 equiv) se combinó con 1 g de imidazol en un tubo sellado, seguido de calentamiento a 100 °C durante 18 h. La solución caliente resultante se diluyó después con NaHCO₃ saturado y se extrajo 2 x CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 5-10% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 7,84 (s, 4 H), 6,87 (s, 1 H), 3,40 (dd, J= 7,1, 9,3 Hz, 1 H), 3,27 (ddd, J= 3,5, 9,2, 9,4 Hz, 1 H), 3,12 (dd, J= 8,7, 16,5 Hz, 1 H), 2,83 (t, J= 8,3 Hz, 1 H), 2,19 (m, 4 H), 1,90 (m, 1 H), 1,71 (s, 3 H), 1,52 (m, 1 H), 1,38 (m, 4 H), 1,30 (m, 2 H).

Ejemplo S

Síntesis de 2-(2-hidroxi-etil)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina

30



S

- 35 a) Síntesis de cloruro de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol-2-il)bencenosulfonilo: A una mezcla de 4-(hexafluoro-2-hidroxiisopropil)anilina (15,0 g, 58 mmol), HCl (37% en agua, 30 ml) y CH₃COOH (9 ml), se le añadió gota a gota NaNO₂ (4,4 g, 64 mmol) en H₂O (5 ml) a -15 °C. La temperatura de la reacción se mantuvo a <-5 °C. La agitación continuó durante 45 min a -5 °C. Se introdujo dióxido de azufre en un frasco de lectura en CH₃COOH (30 ml) mediante una pipeta durante 15 min para formar una solución saturada. Se añadió CuCl (1,43g, 14,5 mmol) a la solución a temperatura ambiente. Con agitación, se continuó con la introducción de SO₂ durante 20 min para formar un complejo de SO₂-CuCl. A 0°C, la mezcla de reacción de diazotización se añadió en porciones a la solución del complejo SO₂-CuCl. Una vez completada la adición se continuó la agitación durante 10 min manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla 1:1 de H₂O-hielo (500 ml) y la agitación se continuó hasta que el hielo se fundió. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 100 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (con precaución, evolución enérgica de gas) y salmuera. Las fases orgánicas se secaron después (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida del residuo (SiO₂, 100% CH₂Cl₂) dio el cloruro de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol-2-il)bencenosulfonilo (11,42 g, 57%): RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 8,04 (d, J= 8,8 Hz, 2 H), 3,90 (s, 1H), MS 341,2 (M-H).

- 50 a) A una solución de 2-hidroxi-etilpiperidina (300 mg, 2,32 mmol, 13,3 equiv) en 5 ml de CH₂Cl₂ se añadieron 60 mg de cloruro de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol-2-il)bencenosulfonilo (0,175 mmol, 1,0 equiv, preparado en la etapa a). Después de agitar durante 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ y la solución resultante se

vertió en un cartucho 3M Empore 4415(SD) C18-SD de octadecilo hidrófobo. Las fases orgánicas que se pasaron a través del cartucho se concentraron después a presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 1,0% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) δ 9,07 (s, 1 H), 7,99 (d, J= 8,2 Hz, 2 H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,42 (t, J= 4,6 Hz, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,00 (t, J- 13,4 Hz, 1 H), 1,64 (m, 2 H), 1,42 (m, 4 H), 1,20 (m, 1 H), 1,10 (m, 1 H).

Ejemplos biológicos

Procedimientos útiles para la evaluación biológica de los compuestos de arilsulfonamida

Además de la amplia literatura que divulga la función de HSD en diversas enfermedades y trastornos, en el presente documento se describen ensayos útiles para probar los compuestos de arilsulfonamida de la presente invención.

10 Ensayos

Ejemplo 1 - Acción inhibitoria de la actividad de 11 β -HSD1 (hidroxiesteroide deshidrogenasa 1) *in vitro*

La actividad inhibitoria de 11 β -HSD1 se examinó por determinación cuantitativa mediante determinación cuantitativa con un sistema SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de la acción supresora en la conversión de cortisona en cortisol usando 11 β -HSD1 humana (denominada en lo sucesivo 11 β -HSD1 recombinante) expresada usando un sistema de baculovirus como fuente de enzima. Para la reacción, un reactivo se añadió a una placa de 96 pocillos (Opti-plates™-96 de 96 pocillos (Packard)) a la siguiente concentración final y se hizo reaccionar un volumen de 100 μl a temperatura ambiente durante 90 min. La solución de reacción usada era 0,1 $\mu\text{g/ml}$ de 11 β -HSD1 recombinante, NADPH 500 μM , ^3H cortisona 16 nM (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) disuelta en PBS que contenía BSA al 0,1% (Sigma) y el fármaco de prueba era 2 μl de una disolución de compuesto (disuelta en DMSO). Después de 90 min, la reacción se detuvo añadiendo PBS (40 μl , que contenía BSA al 0,1% (Sigma)) que contenía 0,08 μg de anticuerpo monoclonal de ratón anti-cortisol (East Coast Biologics), 365 μg de perlas de unión a anticuerpo de ratón SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μM (Sigma) a la disolución de reacción. Después de completarse la reacción, la placa se incubó durante la noche a temperatura ambiente y la radioactividad se midió por Topcount (Packard). Para el control se usó el valor (0% de inhibición) del pocillo que contenía 2 μl de DMSO en lugar del fármaco de prueba, y para el control positivo se usó el valor (100% de inhibición) del pocillo que contenía carbenoxolona en lugar del fármaco de prueba a la concentración final de 50 μM . La inhibición (%) del fármaco de prueba se calculó mediante $((\text{valor de control} - \text{valor del fármaco de prueba}) / (\text{valor de control} - \text{valor de control positivo})) \times 100$ (%). El valor de CI_{50} se analizó usando un programa informático de ajuste de curvas basado en ordenador.

Este ejemplo proporciona ensayos que son útiles en la evaluación y la selección de un compuesto que modula 11 β -HSD1.

Ejemplo 2 - Ensayo bioquímico de 11 β -HSD1 por SPA

Se expresaron 11 β -HSD1 recombinante humana, de ratón y de rata en un sistema de expresión de baculovirus, se aislaron por purificación por afinidad y se usaron como las fuentes de enzima para la conversión *in vitro* de cortisona en cortisol. Como sustrato se usó ^3H -cortisona (Amersham Bioscience, 1,78 Tbq/mol. 49 Ci/mmol) y se usó un anticuerpo monoclonal anticortisol y el sistema de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) para detectar el producto de la reacción catalizada por 11 β -HSD1, ^3H -cortisol. Las reacciones tuvieron lugar a temperatura ambiente durante 90 min en Opti-plates™-96 de 96 pocillos (Packard) en un volumen de 100 μl con 2 μl de compuestos de prueba o control en DMSO, 0,1 $\mu\text{g/ml}$ de proteína 11 β -HSD1, NADPH 500 μM y cortisona radioactiva 16 nM, en tampón PBS complementado con BSA al 0,1% (Sigma). La reacción se detuvo con la adición de 40 μl de tampón que contenía 0,08 μg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologics), 365 μg de perlas de unión a anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175 μM (Sigma).

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante la noche antes de ser leídas en un Topcount (Packard). El punto del 50% de inhibición de la actividad de la enzima 11 β -HSD1 (CI_{50}) se determinó mediante ajuste de curvas asistido por ordenador.

Ejemplo 3 - Ensayo de 11 β -HSD1 basado en células por SPA

Este ensayo basado en células mide la conversión de ^3H -cortisona en ^3H -cortisol en una línea celular HEK-293 que sobreexpresa establemente 11 β -HSD1 recombinante humana. Las células HEK-293 se cultivaron en DMEM/F12 complementado con 10% de suero bovino fetal y se sembraron en placas de ensayo de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por pocillo en 50 μl de medio de ensayo (DMEM/F12 sin fenol (Invitrogen) + BSA al 0,2% + 1% de disoluciones antimicóticas de antibiótico). La solución se incubó a 37°C durante 24 h y la reacción se inició mediante la adición de 25 μl de medio de ensayo que contenía compuestos de concentración deseada y 25 μl de medio de ensayo que contenía 40 nM de ^3H -cortisona a cada pocillo. La mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 90 min y la reacción terminó mediante la adición de 25 μl de medio de ensayo que contenía 0,2 μg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologics), 500 μg de perlas de unión al anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 500 μM (Sigma).

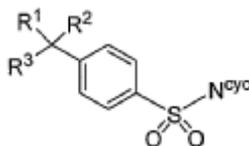
ES 2 390 057 T3

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 h antes de ser leídas en un Topcount (Packard). El punto del 50% de inhibición de la actividad de la enzima 11 β -HSD1 (CI₅₀) se determinó mediante ajuste de curvas asistido por ordenador.

5 Usando los ensayos anteriores, los compuestos de arilsulfonamida preparados en los ejemplos anteriores exhibieron valores de CI₅₀ de 200 nM a menos de 1 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



5

o sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo,

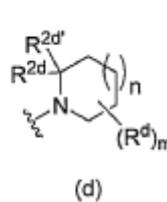
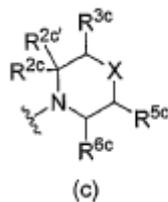
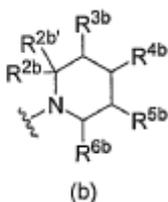
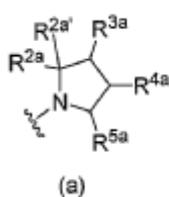
en la que:

R^1 es un miembro seleccionado del grupo consistente en -OH y haloalquilo (C₁-C₈);

10

R^2 y R^3 son miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

N^{cyc} es un heterociclo de nitrógeno que tiene la fórmula seleccionada del grupo que consiste en la fórmula (a), fórmula (b), fórmula (c) y fórmula (d):



15

en las que:

R^{2a} , $R^{2a'}$ y R^{5a} son cada uno H;

20

R^{3a} y R^{4a} son cada uno miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈) no sustituido, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterociclilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')₂, -OR', -OC(O)R', -NRC(O)OR', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y

25

opcionalmente dos miembros R^{3a} y R^{4a} adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cyc} y en la fórmula (a), al menos uno de R^{3a} y R^{4a} es distinto de H;

30

R^{2b} , $R^{2b'}$ y R^{6b} son cada uno seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterociclilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), C(O)R', -C(O)OR', -NRC(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y

opcionalmente R^{2b} y $R^{2b'}$ se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^{3b} , R^{4b} y R^{5b} es distinto de H;

35

R^{3b} , R^{4b} y R^{5b} son cada uno miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo(C₁-C₆), heterociclilalquilo(C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), C(O)R', -C(O)OR', -NRC(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y

40

opcionalmente dos miembros R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cyc} y en la fórmula (b), al menos uno de R^{2b} , $R^{2b'}$, R^{3b} , R^{4b} , R^{5b} y R^{6b} es distinto de H;

- 5 R^{2c} , $R^{2c'}$ y R^{6c} son cada uno miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), C(O)R', -C(O)OR', -NRC(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y
- opcionalmente R^{2c} y $R^{2c'}$ se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^{3c} y R^{4c} es distinto de H;
- 10 R^{3c} y R^{5c} son cada uno miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y
- 15 opcionalmente dos miembros R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{3c} , R^{5c} y R^{6c} adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cy} y en la fórmula (c), al menos uno de R^{2c} , $R^{2c'}$, R^{3c} , R^{5c} y R^{6c} es distinto de H;
- 20 R^{2d} y $R^{2d'}$ son cada uno miembros seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y
- 25 opcionalmente R^{2d} y $R^{2d'}$ se combinan para formar un grupo oxo (=O) o tiono (=S) cuando al menos uno de R^d es distinto de H;
- 30 cada R^d es un miembro seleccionado de forma independiente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R'; y
- 35 opcionalmente dos miembros R^d adyacentes se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado al resto de N^{cy} y en la fórmula (d), al menos uno de R^{2d} , $R^{2d'}$ y R^d es distinto de H;
- 40 cualquier porción de anillo de benceno o piridina condensado de N^{cy} está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro miembros seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')₂, -S(O)R', -SO₂R', -SO₂N(R')₂, -N(R')₂ y -NR'C(O)R';
- 45 cada R es, de forma independiente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), arilalquilo (C₁-C₆);
- o dos grupos R, cuando están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterociclo o heteroarilo;
- 50 cada R'' es, de forma independiente alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₄) alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliclilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) o arilalquilo (C₁-C₆);
- X es O o S(O)_k, donde k es un número entero de 0 a 2;
- el subíndice m es un número entero de 1 a 6; y
- 50 el subíndice n es 2 ó 3.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N^{cy} es un grupo de fórmula (a).

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R^{3a} y R^{4a} es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈), haloalquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈),

heterocicloalquilo (C₅-C₁₄), heteroarilo, arilo, cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heterocicliilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆) y arilalquilo (C₁-C₆).

4. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R² y R³ se seleccionan, cada uno de forma independiente, del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₂-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₅); y R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OH y haloalquilo (C₁-C₄).
5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N^{cy} es un grupo de fórmula (b).
6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que al menos uno de R^{2b}, R^{2b'} y R^{6b} es alquilo (C₁-C₈) o hidroxialquilo (C₂-C₈).
7. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que cada uno de R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} es H, y R^{6b} se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilalquilo (C₁-C₄); o en el que al menos uno de R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} es halógeno; o en el que R^{4b} y R^{5b} o R^{5b} y R^{6b} se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado o en el que uno de R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} o R^{6b} es heterocíclico.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que N^{cy} es un grupo de fórmula (c).
9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que al menos uno de R^{2c}, R^{2c'} y R^{6c} es alquilo (C₁-C₈).
10. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que X es O.
11. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que X es S(O)_k.
12. Un compuesto de la reivindicación 2, 5 u 8, en el que R² y R³ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y haloalquilo (C₁-C₄), y R¹ se selecciona de OH y haloalquilo (C₁-C₄).
13. Un compuesto de la reivindicación 2, 5 u 8, en el que R¹ es -OH, R² es -CH₃ y R³ es CF₃.
14. Un compuesto de la reivindicación 2, 5 u 8, en el que R¹ es -OH y R² y R³ son cada uno CF₃.
15. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:
- syn*-2,6-dimetil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil-sulfonil)-piperidina,
 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil-sulfonil)-homopiperidina,
 2-(*R*)-2-metil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil-sulfonil)-piperidina,
 2-(*S*)-2-metil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenil-sulfonil)-piperidina,
 2-etil-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina,
 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina,
 2-(*S*)-2-(piridin-3-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina,
 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-heptametenimina,
 3-fluoro-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-piperidina,
 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-2-(2-imidazol-1-il-etil)-piperidina,
 2-(2-pirazol-1-il-etil)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenilsulfonil)-piperidina,
 3-(*R*)-3-(piperidin-1-il)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenilsulfonil)-pirrolidina y
 2-(2-hidroxietil)-1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-fenilsulfonil)-piperidina.
16. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 5-cloro-1-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-2,3-dihidroindol,
 3-(*R*)-1-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-3-imidazol-1-il)-pirrolidina,
 3-(*R*)-1-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-3-metoxipirrolidina,
 2-(*S*)-2-metil-1-(4-*terc*-butilfenilsulfonil)-3-morfolina,
 2-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, y
 1-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)fenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un agente terapéutico adicional.
- 5 19. Una composición farmacéutica de la reivindicación 18, en la que el agente terapéutico adicional es útil para tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad del ovario poliquístico, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis,
- 10 reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección vírica, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.
20. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes, síndrome X, obesidad, enfermedad del ovario poliquístico, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis,
- 15 reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección vírica, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.
- 20 21. El uso de la reivindicación 20, en el que la afección o trastorno es diabetes u obesidad.
22. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para tratar una afección o trastorno sensible a la modulación de una hidroxisteroide deshidrogenasa.
- 25 23. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para modular la función de una hidroxisteroide deshidrogenasa en una célula, mediante un procedimiento que comprende poner en contacto dicha célula con dicho compuesto.
24. El uso de la reivindicación 23, en el que el compuesto inhibe la hidroxisteroide deshidrogenasa.
25. El uso de la reivindicación 22 o 23, en el que dicha hidroxisteroide deshidrogenasa se selecciona del grupo que consiste en 11 β -HSD1, 11 β -HSD2 y 17 β -HSD3.

30