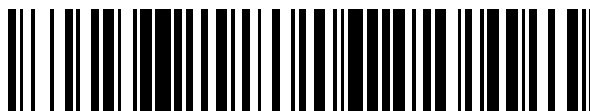


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 185**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/4535** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 31/4025** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 11/06** (2006.01)

**C07D 333/34** (2006.01)

**C07D 409/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2001 E 01967622 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 1322642**

54 Título: **Derivados de sulfonamida farmacéuticamente activos portadores de restos lipófilos e ionizables como inhibidores de proteína quinasas Jun**

30 Prioridad:

**27.09.2000 EP 00810887**

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

**16.01.2014**

73 Titular/es:

**MERCK SERONO SA (100.0%)  
CENTRE INDUSTRIEL  
1267 COINSINS, VAUD, CH**

72 Inventor/es:

**HALAZY, SERGE;  
CHURCH, DENNIS;  
CAMPS, MONTSERRAT;  
GOTTELAND, JEAN-PIERRE;  
RUECKLE, THOMAS;  
BIAMONTE, MARCO y  
ARKINSTALL, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 438 185 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de sulfonamida farmacéuticamente activos portadores de restos lipófilos e ionizables como inhibidores de proteína quinasa jun.

## Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de sulfonamida que tienen un resto lipófilo y que son sustancialmente solubles. Dichos derivados de sulfonamida son principalmente de uso como compuestos farmacéuticamente activos. También, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de sulfonamida. En particular, la presente invención se refiere a derivados de sulfonamidas que son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sistema  
10 inmunológico y del sistema neuronal. Específicamente, los derivados de sulfonamida de la presente invención muestran una actividad notablemente inhibidora sustancialmente moduladora de la función o las vías de la JNK (quinasa Jun), respectivamente.

## Antecedentes de la invención

- 15 La apoptosis indica las complejas contorsiones de la membrana y los orgánulos de una célula mientras tiene lugar el proceso de muerte celular programada. Durante dicho proceso la célula activa un programa de suicidio intrínseco y se destruye sistemáticamente a sí misma. Puede observarse la siguiente serie de acontecimientos:

- La superficie celular comienza a formar protuberancias y expresa señales profagocíticas. A continuación, la célula apoptótica completa se fragmenta en vesículas unidas a la membrana que se  
20 eliminan rápida y ordenadamente mediante fagocitosis, de modo que existe un daño mínimo para el tejido circundante.
- Después, las células se separan del resto de las células circundantes.

- 25 El núcleo también pasa a través de un patrón característico de cambios morfológicos mientras se produce el suicidio genético, la cromatina se condensa y se escinde específicamente en fragmentos de ADN.

- 30 La muerte de células neuronales tiene una importante función a la hora de garantizar que el sistema nervioso se desarrolla con normalidad. Parece que la muerte de las neuronas en desarrollo depende del tamaño de la región diana que inervan: las células con menos patrones sinápticos tienen mayor probabilidad de morir que aquellas que han formado múltiples sinapsis. Esto puede reflejar un proceso en el que se equilibran el número relativo de neuronas pre a postsinápticas en el desarrollo del sistema nervioso. Aunque se asumió que la muerte celular neuronal era apoptótica, solo recientemente se demostró de forma concluyente que las neuronas del cerebro de roedores en desarrollo sufren apoptosis según se demostró mediante la morfología y la fragmentación del ADN. Puesto que la muerte celular durante el desarrollo es claramente un proceso no patológico, tiene sentido que las células  
35 dejen realmente de existir.

- 40 La muerte neuronal se produce mediante procesos apoptóticos o necróticos tras una lesión nerviosa traumática o durante enfermedades neurodegenerativas. Han surgido numerosos componentes clave que tienen una función en la dirección de la muerte celular programada neuronal. Entre los componentes que llevan a la apoptosis neuronal se encuentran los miembros de SAPK/JNK que es una subfamilia de las MAP quinasa (MAPK).

- 45 Las células de mamíferos responden a algunos estímulos extracelulares activando cascadas de señalización que están mediadas por diversas proteína quinasa activadas por mitógeno (MPAK). A pesar de las diferencias en su respuesta a estímulos anteriores en la cascada, las cascadas de MAP quinasa se organizan de forma similar, consistiendo en MAP quinasa quinasa quinasa (MAPKKK o MEKK), MAP quinasa quinasa (MAPKK o MKK) y MAP quinasa (MAPK). Las MAP quinasa son una amplia familia de quinasa entre las que se incluyen las quinasa del extremo N-terminal de c-Jun (JNK), también conocidas como «proteína quinasa activadas por estrés» (SAPK), así como las quinasa reguladoras de señales extracelulares (ERK) y MAP quinasa p38. Cada una de estas tres subfamilias de MAP quinasa está implicada en al menos tres rutas diferentes aunque paralelas que transmiten la  
50 información desencadenada por estímulos externos. La vía de señalización de JNK se activa mediante la exposición de las células al estrés ambiental (tal como toxinas químicas, radiación, hipoxia y choque osmótico), así como mediante el tratamiento de células con factores de crecimiento o citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) o interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ).

5 Dos MAP quinasa quinasa (conocidas como MKK o MAPKK), es decir, MKK4 (conocidos también como JNKK1) y MKK7 (conocida también como JNKK2), activan JNK mediante una doble fosforilación de restos de treonina y tirosina específicos localizados dentro de un motivo Thr-Pro-Tyr del lazo de activación de la enzima, en respuesta a citoquinas y a señales de estrés. Incluso en etapas anteriores en la cascada de señalización, es sabido que MKK4 se activa por sí sola y también por la MAP quinasa quinasa, MEKK1, a través de la fosforilación en los restos de serina y treonina.

Una vez activada, JNK se une a la región N-terminal del factor de transcripción diana y fosforila los dominios de activación transcripcional dando lugar a un aumento de la expresión de diversos productos génicos, lo que puede llevar a apoptosis, respuestas inflamatorias o procesos oncogénicos (1-5).

10 Las MAPK (proteína quinasa activadas por mitógeno) son serina/treonina quinasa que se activan mediante fosforilación doble en restos de treonina y tirosina. En células de mamíferos, existen al menos tres vías independientes aunque paralelas que transportan la información generada por los estímulos extracelulares a las MAPK. Dichas vías constan de cascadas de quinasa que llevan a la activación de las ERK (quinasa reguladas extracelulares), las JNK (quinasa del extremo N-terminal de c-Jun) y las quinasa p38/CSBP. Mientras que las vías de JNK y p38 están implicadas en la transmisión de señales extramoleculares de tipo estrés, la vía de ERK es responsable principalmente de la transducción de señales mitogénicas o de diferenciación al núcleo celular.

20 Las cascadas de SAPK representan una subfamilia de la familia de proteína quinasa activadas por mitógeno que se activa por diferentes estímulos externos que incluyen el daño del ADN tras la irradiación UV, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ceramida, estrés celular y especies de oxígeno reactivas, y tiene especificidades de sustrato diferentes. La transducción de señales a través de MKK4/JNK de MKK3/p38 da lugar a la fosforilación de factores de transcripción inducibles, c-Jun y ATF2, que a su vez actúan como homodímeros o heterodímeros para iniciar la transcripción de los efectores en etapas posteriores.

25 c-Jun es una proteína que forma homodímeros y heterodímeros (p. ej., con c-Fos) para producir la transactivación del complejo AP necesario para la activación de muchos genes (p. ej., metaloproteinasas de la matriz) implicados en la respuesta inflamatoria. Las JNK se descubrieron cuando se encontró que diversos estímulos diferentes como la luz UV y el TNF- $\alpha$  estimulaban la fosforilación de c-Jun en restos de serina específicos en el extremo N-terminal de la proteína.

30 Se han identificados tres enzimas JNK diferentes como productos de los genes JNK1, JNK2 y JNK3, así como diez diferentes isoformas de JNK (3, 6, 7). JNK1 y 2 se expresan de forma ubicua en los tejidos humanos, mientras que JNK3 se expresa de forma selectiva en cerebro, corazón y testículos (7, 8, 9, 10). Cada isoforma se une a los sustratos con afinidades diferentes, lo que sugiere, *in vivo*, una regulación específica de sustrato de las vías de señalización por las diferentes isoformas de JNK.

35 En una publicación reciente de Xie X y col. (*Structure* 1998, 6 (8); 983-991) se ha sugerido que la activación de vías de transducción de señales activadas por estrés son necesarias para la apoptosis neuronal inducida por la privación de NGF en células PC-12 y células neuronales simpáticas de ganglios cervicales superiores (GCS) de rata. La inhibición de quinasa específicas, en concreto la MAP quinasa quinasa 3 (MKK3) y la MAP quinasa quinasa 4 (MKK4) o c-Jun (parte de la cascada de MKK4), puede ser suficiente para bloquear la apoptosis (véase también Kumagai Y y col. en *Brain Res Mol Brain Res*, 1999, 67(1), 10-17 y Yang DD y col. en *Nature*, 1997, 389 (6653); 865-870). A las pocas horas de la privación de NGF en neuronas GCS, c-Jun se fosforila en gran medida y aumentan los niveles de proteína. De forma similar, en células PC-12 de rata privadas de NGF, JNK y p38 sufren una activación mantenida mientras que las ERK están inhibidas. De acuerdo con esto, los ratones con el gen JNK3 silenciado son resistentes a la apoptosis inducida por excitotoxicidad en el hipocampo y, lo que es más importante, muestran una enorme reducción de las crisis pseudoepilépticas en respuesta a la excitotoxicidad en comparación con animales normales (*Nature* 1997, 389, 865-870).

50 Más recientemente se ha publicado que la vía de señalización de JNK está implicada en la proliferación celular y podría tener un papel importante en las enfermedades autoinmunes (*Immunity*, 1998, 9, 575-585; *Current Biology*, 1999, 3, 116-125) que están mediadas por la activación y proliferación de las células T.

55 Las células T colaboradoras (Th) CD4<sup>+</sup> vírgenes (precursoras) reconocen complejos MHC-péptido específicos sobre las células presentadoras de antígeno (APC) a través del complejo del receptor de células T (TCR). Además de la señal mediada por TCT, se proporciona una señal coestimuladora al menos parcialmente mediante el ligamiento de CD28 expresado en células T con proteínas B7 en las APC. La combinación de estas dos señales induce la expresión clonal de células T.

Después de 4-5 días de proliferación, las células T CD4<sup>+</sup> se diferencian en células Th efectoras armadas que median en las funciones del sistema inmunológico. Durante el proceso de diferenciación, se produce una importante reprogramación de la expresión génica.

5 Se han definido dos subpoblaciones de células Th efectoras en función de su patrón de secreción de citoquinas diferenciado y sus efectos inmunomoduladores: las células Th1 producen IFN- $\gamma$  y LT (TNF- $\beta$ ), que son necesarios para las reacciones inflamatorias mediadas por células; las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que median en la activación y diferenciación de células B. Estas células tienen una función central en la respuesta inmunológica. La vía de las MAP quinasa JNK se induce en células efectoras Th1 pero no en las células Th2 tras una estimulación antigénica. Adicionalmente, la diferenciación de células T CD4<sup>+</sup> precursoras en células Th1 pero no en Th2 está alterada en ratones deficientes en JNK2. Por tanto, en los últimos años se ha comprendido que la vía de la quinasa JNK tiene una función importante en el balance de las respuestas inmunológicas Th1 y Th2 a través de JNK2.

15 Algunos factores de transcripción conocidos por ser sustratos de JNK son las proteínas Jun (c-Jun, JunB y Jun D), los factores de transcripción relacionados ATF2 y ATFa, los factores de transcripción Ets como Elk-1 y Sap-1, el supresor tumoral p53 y una proteína con dominio de muerte celular (DENN).

20 La activación de la vía JNK se ha documentado en diversos procesos patológicos, proporcionando de este modo una justificación para tomar esta vía como diana para el descubrimiento de fármacos. Además, las técnicas de genética molecular han validado el papel patogénico de esta vía en diversas enfermedades.

25 Por ejemplo, las enfermedades autoinmunes e inflamatorias derivan de la activación inapropiada del sistema inmunológico. Las células inmunes activadas expresan muchos genes que codifican moléculas inflamatorias, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, receptores de la superficie celular, moléculas de adhesión celular y enzimas de degradación. Se sabe que muchos de estos genes están regulados por la vía de JNK, mediante la activación de los factores de transcripción c-Jun y ATF-2.

La inhibición de la activación de JNK en macrófagos estimulados por lipopolisacáridos de bacterias modula de forma eficaz la producción de la citoquina proinflamatoria clave, el TNF- $\alpha$  (**11**).

30 La inhibición de la activación de JNK disminuye la activación del factor de transcripción responsable de la expresión inducible de las metaloproteinasas de matriz (MMP) (**12**), que son conocidas por ser responsables de la promoción del cartílago y de la erosión ósea en la artritis reumatoide y de destrucción tisular generalizada en otras enfermedades autoinmunes.

35 La cascada de JNK también se activa en células T mediante la estimulación del antígeno y la coestimulación del receptor CD28 (**13**) y regula la producción del promotor de IL-2 (**14**). La activación inapropiada de linfocitos T inicia y perpetúa muchas enfermedades autoinmunes, como asma, síndrome inflamatorio intestinal y esclerosis múltiple.

40 En las neuronas vulnerables al daño por la enfermedad de Alzheimer y en neuronas CA1 de pacientes con hipoxia aguda (**15**), la proteína JNK3 está altamente expresada. También se encontró que el gen JNK3 se expresaba en las regiones dañadas de los cerebros de pacientes con Alzheimer (**16**). Además, se encontró que las neuronas de ratones con el gen JNK3 silenciado se hacían resistentes a la apoptosis neuronal inducida por ácido kaínico en comparación con neuronas de ratones salvajes (**8**).

45 En función de estos resultados, se pensó que la vía de señalización de JNK y, especialmente, la de JNK2 y JNK3, estaba implicada en las enfermedades neurodegenerativas que inducen apoptosis como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia y convulsiones, enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales traumáticas, así como ictus isquémico y hemorrágico.

Las enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis y restenosis son el resultado de la regulación defectuosa del crecimiento de la pared de los vasos sanguíneos. La vía de JNK se activa mediante estímulos aterogénicos y regula la producción local de citoquinas y factores de crecimiento en células vasculares (**17**, **18**) induciendo genes proateroscleróticos (**19**).

50 La isquemia sola o unida a la reperfusión en el corazón, hígado, riñón o cerebro da lugar a la muerte celular y formación de cicatrices, que puede llevar finalmente a una insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal o disfunción cerebral. La vía de JNK se activa mediante isquemia y reperfusión en el corazón (**20**), lo que induce la activación de los genes que responden a JNK y al daño tisular mediado por leucocitos. La activación de JNK también se observa en riñón (**21**) o

hígado **(22)** tras la isquemia y la reperfusión. Se ha demostrado que la regulación por disminución de las JNK mejora la función renal y el resultado a largo plazo durante la insuficiencia nefrítica y renal isquémica **(23)**.

5 El cáncer se caracteriza por el crecimiento incontrolado, proliferación y migración de las células. En el cáncer de pulmón incipiente, la expresión de c-jun está alterada y puede mediar en la señalización de factores de crecimiento en el cáncer de pulmón no microcítico **(24)**. Además de regular la producción y la actividad de c-jun, la activación de JNK puede regular la fosforilación de p53 y, por tanto, puede modular la progresión del ciclo celular **(25)**. Además, la función de la activación de JNK en la tumorigénesis mediada por HTLV-1 (virus de la leucemia de células T de tipo 1 humano) **(26)** sugiere el posible uso de los inhibidores de JNK en el tratamiento del cáncer **(27)**. La inhibición selectiva de la activación de JNK mediante una proteína inhibidora de JNK de origen natural denominada proteína 1 que interacciona con JNK (JIP-1), bloquea la transformación celular **(28)**. Por tanto, inhibidores de JNK pueden bloquear la transformación y el crecimiento de las células tumorales.

10  
15 Con el objetivo de inhibir la vía de la quinasa JNK, en el documento WO/9849188 se muestra el uso de un polipéptido humano, en concreto, la proteína 1 que interacciona con JNK (JIP-1), que es un producto biológico y cuya capacidad para vencer a las enfermedades relacionadas con la apoptosis también se ha probado.

Aunque se ha confirmado que estos polipéptidos humanos tienen un efecto inhibitor sobre la vía de la JNK quinasa, su uso se asocia con una variedad completa de inconvenientes:

20 • Los biopéptidos o las bioproteínas activas se obtienen solo mediante una biosíntesis más bien exhaustiva y cara que, por consiguiente, hace que los productos resultantes sean bastante costosos.

• Es sabido que los péptidos muestran una mala penetración a través de la membrana y puede que no atraviesen la membrana hematoencefálica.

25 • El principal inconveniente del uso de inhibidores o antagonistas peptídicos es el problema de la baja biodisponibilidad oral resultante de la degradación intestinal. Por tanto, deben administrarse por vía parenteral y, por último,

• los inhibidores o antagonistas peptídicos frecuentemente son vistos por el organismo huésped como intrusos que deben eliminarse, dando lugar a una respuesta autoinmune.

30 La alta relevancia de la vía de JNK en algunas enfermedades muy extendidas enfatiza la necesidad de desarrollar inhibidores, preferiblemente selectivos, de JNK.

La solicitud de patente internacional N.º WO 97/45403 describe ligandos selectivos de dopamina D3. Estos ligandos son aminas cíclicas sustituidas con radicales arilo.

35 Por tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar moléculas que son adecuadas para el tratamiento de diversas enfermedades, en especial, de enfermedades neuronales o relacionadas con el sistema autoinmunitario, cáncer, afecciones isquémicas y enfermedades cardiovasculares.

Es especialmente un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos químicos que son capaces de modular, preferiblemente regular por disminución o inhibir la vía de la JNK (quinasa Jun) de modo que sea útil en un método para tratar enfermedades que afecten a la vía de la JNK.

40 Además, es objetivo de la presente invención proporcionar métodos para preparar dichos compuestos químicos. Es además un objetivo de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, en especial de aquellas mediadas por la función de JNK.

Descripción de la invención

45 Los objetivos mencionados anteriormente se han cumplido según las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas se establecen dentro de las reivindicaciones dependientes que se incorporan en este documento.

En los párrafos siguientes se proporcionan las definiciones de diversos restos químicos que forman los compuestos según la invención y se pretende aplicarlas de forma uniforme a lo largo de la memoria

descriptiva y en las reivindicaciones a menos que una definición que establezca expresamente otra cosa proporcione una definición más amplia.

5 «Alquilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Este término está representado por grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo y similares.

«Ariilo» se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (p. ej. fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., naftilo). El ariilo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y similares.

10 «Alquilarilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que tienen un sustituyente ariilo, como bencilo, fenetilo y similares.

15 «Heteroarilo» se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático con anillo bicíclico o tricíclico fusionado. Entre los ejemplos especiales de grupos heteroaromáticos se incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, purínilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

«Alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>» se refiere a grupos alquilo C<sub>1-6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y similares.

25 «Alquenilo» se refiere a grupos alquenilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Entre los grupos alquenilo preferibles se incluyen etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenil (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) y similares.

«Alquinilo» se refiere a grupos alquinilo que preferiblemente tienen de 2 a 6 átomos de carbono y tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquinilo, preferiblemente grupos alquinilo que incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH<sub>2</sub>C≡CH) y similares.

30 «Acilo» se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye «alquilo C<sub>1-6</sub>», «ariilo», «heteroarilo», «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

«Aciloxi» se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye «alquilo C<sub>1-6</sub>», «ariilo», «heteroarilo», «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

35 «Alcoxi» se refiere al grupo -O-R donde R incluye «alquilo C<sub>1-6</sub>» o «ariilo» o «heteroarilo» o «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>». Entre los grupos alcoxi preferidos se incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y similares.

«Alcoxycarbonilo» se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye «alquilo C<sub>1-6</sub>» o «ariilo» o «heteroarilo» o «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

«Aminocarbonilo» se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada R y R' incluye independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o ariilo o heteroarilo o «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

40 «Acilamino» se refiere al grupo -NR(CO)R' donde cada R y R' es independientemente entre sí hidrógeno o «alquilo C<sub>1-6</sub>» o «ariilo» o «heteroarilo» o «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

«Halógeno» se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

45 «Sulfonilo» se refiere al grupo «-SO<sub>2</sub>-R» donde R se selecciona entre H, «ariilo», «heteroarilo», «alquilo C<sub>1-6</sub>», «alquilo C<sub>1-6</sub>» sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

«Sulfoxi» se refiere a un grupo «-S(O)-R» donde R se selecciona entre H, «alquilo C<sub>1-6</sub>», «alquilo C<sub>1-6</sub>» sustituido con halógenos, p. ej., un grupo -SO-CF<sub>3</sub>, «ariilo», «heteroarilo», «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquiheteroarilo C<sub>1-6</sub>».

«Tioalcoxi» se refiere a grupos –S-R donde R incluye «alquilo C<sub>1-6</sub>» o «arilo» o «heteroarilo» o «alquilarilo C<sub>1-6</sub>» o «alquilheteroarilo C<sub>1-6</sub>». Entre los grupos tioalcoxi preferidos se incluyen tiometoxi, tioetoxi y similares.

5 «Sustituido o no sustituido»: Siempre que no esté limitado de algún modo por la definición del sustituyente individual los grupos definidos anteriormente, como los grupos «alquilo», «alquenilo», «alquini-  
lo», «arilo» y «heteroarilo», etc., pueden estar opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes  
seleccionados entre el grupo compuesto por «alquilo C<sub>1-6</sub>», «alquilarilo C<sub>1-6</sub>», «alquilheteroarilo C<sub>1-6</sub>»,  
«alquenilo C<sub>2-6</sub>», grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos amonio cuaternario, «aci-  
10 lo», «aciloxi», «acilamino», «aminocarbonilo», «aloxicarbonilo», «arilo», «heteroarilo», carboxilo, ce-  
no, halógeno, hidroxilo, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y similares. Alter-  
nativamente, dicha sustitución también podría comprender situaciones en las que los sustituyentes  
ceranos han experimentado el cierre del anillo, especialmente cuando están implicados sustituyentes  
funcionales vecinos, formando así, por ejemplo, lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, aunque tam-  
15 bién acetales, tioacetales, aminales formados por el cierre del anillo, por ejemplo en un esfuerzo por  
obtener un grupo protector.

«Sales o complejos farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales o complejos de los compuestos  
identificados a continuación de fórmula I que retienen la actividad biológica deseada. Entre los ejem-  
plos de estas sales se incluyen, pero sin limitaciones, sales de adición de ácido formadas con ácidos  
inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y  
20 similares) y sales formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico,  
ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido  
tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisul-  
fónico y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos también pueden administrarse como sales cua-  
ternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por un experto en la materia, que incluyen específi-  
camente la sal de amonio cuaternario de fórmula –NR, R', R" + Z', donde R, R' y R" son independien-  
25 temente hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, como cloruro, bromuro, yoduro, –O-alquilo,  
toluensulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato,  
glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinnamato, mandelato y difenilacetato).

«Derivado farmacéuticamente activo» se refiere a cualquier compuesto que tras la administración al  
30 receptor es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en este documento.

«Resto ionizable» se refiere a grupos funcionales, en los que su característica distribución de electro-  
nes confiere a dicho resto su capacidad para transformarse en un grupo iónico o ionizado, o en otras  
palabras, en una sal. Los restos ionizables preferidos son grupos básicos como aminas que están  
protonadas produciendo de este modo una sal.

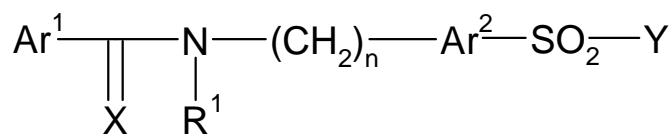
35 «Esencialmente soluble» significa que los compuestos de la presente invención muestran una buena  
solubilidad en solventes acuosos. El umbral preferido es de aproximadamente 50 µg/ml de solvente,  
más preferiblemente al menos 100 µg/ml de solvente.

40 «Cadena lipófila» se refiere a grupos que tienen una atracción pronunciada por grupos, sustituyentes o  
compuestos hidrófobos, principalmente por lípidos o compuestos o restos grasos. Especialmente in-  
cluyen grupos alquilo C<sub>4-18</sub> opcionalmente sustituidos o un grupo alquilarilo sustituido o no sustituido.

«Grupo hidrófilo» se refiere a grupos funcionales que tienen una atracción pronunciada por grupos  
sustituyentes o compuestos hidrófilos o polares o por compuestos o restos grasos. Entre estos se  
incluyen especialmente carboxilatos, hidróxidos, sulfatos o sulfonatos o aminas o sales de amonio.

45 «Exceso enantiomérico» (ee) se refiere a los productos que se obtienen mediante síntesis esencial-  
mente enantiomérica o una síntesis que comprende un paso selectivo de enantiómero, por el cual se  
produce un exceso de un enantiómero en el orden de al menos aproximadamente el 52% de ee. En  
ausencia de una síntesis enantiomérica, normalmente se obtienen productos racémicos que, sin em-  
bargo, también tienen la actividad establecida en la invención como inhibidores de junK 2 y/o 3.

Un aspecto de la presente invención consiste en derivados de sulfonamida según la fórmula I:



50

I

con sus isómeros geométricos, en una forma ópticamente activa como enantiómeros, diastereómeros, así como en forma de racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

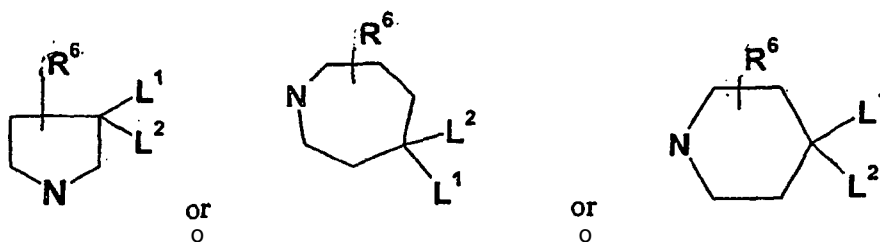
- 5 Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto o consistente en fenilo, tienilo, furanilo, pirrol, piridilo, opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcocixarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo, sulfoxi, aciloxi o toialcoxi C<sub>1-6</sub>.

X es O o S;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>1</sup> forma un anillo de 5-6 átomos saturado o insaturado con Ar<sup>1</sup>;

- 10 n es un número entero de 0 a 5;

Y es pirrolidona, un azepano o un resto piperidina de la fórmula siguiente



15 donde R<sup>6</sup> es H, L<sup>2</sup> es H, L<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>; donde al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> no es un hidrógeno, sino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C<sub>4-18</sub>, alquilo C<sub>1-14</sub> sustituido con un cicloalquilo C<sub>3-12</sub> o biciclo o tricicloalquilo lineal o ramificado y donde dicha cadena alquilo puede contener 1-3 átomos de O o S.

El resto ionizable mencionado anteriormente dentro de L<sup>1</sup> confiere una mejora de la solubilidad a las moléculas de fórmula I, en comparación con los compuestos de sulfonamida que no tienen este resto.

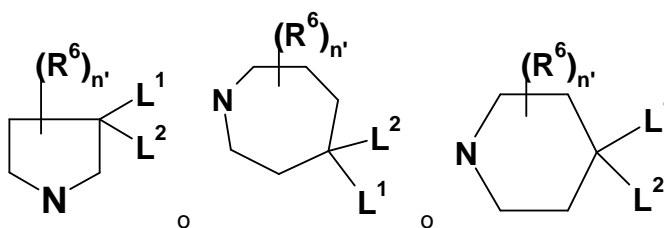
- 20 Los compuestos especialmente potentes de fórmula I con respecto a la inhibición de las JNK, en especial de JNK 2 y/o 3 son aquellos en los que L<sup>1</sup> también comprende un resto lipófilo. Se considera que estos grupos lipófilos entran en una cavidad de la enzima que van a inhibir.

El Ar<sup>1</sup> preferido es un fenilo sustituido como halogenofenilo (p. ej., un 4-clorofenilo), nitrofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, piridilo, 3,4-dihidroxifenilo, tioxo-dihidropiridina o su tautómero, pirazol mientras que el Ar<sup>2</sup> más preferido es un grupo tienilo o furanilo sustituido o no sustituido.

- 25 Preferiblemente, estos sustituyente unidos a dicho grupo tienilo o furanilo son grupos hidrófilos que son grupos que confieren una mejor solubilidad a las moléculas de fórmula I. Incluye principalmente grupos carboxílicos, carboxilatos, carboxamidas, OH o grupos alquilo portadores de OH, grupos carbonilo hidrazido, sulfatos o sulfonatos o aminas y sales de amonio. Los sustituyentes hidrófilos en Ar<sup>2</sup> son de especial interés para mejorar la solubilidad de las moléculas de fórmula I.

- 30 Donde Ar<sup>1</sup> es 4-clorofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo, alcoxifenilo, piridilo, 3,4-dihidroxifenilo, tioxo-dihidropiridina y su tautómero, grupo pirazol, X es preferiblemente O, R<sup>1</sup> es hidrógeno, n es 1 y Ar<sup>2</sup> es tienilo o furanilo.

Una realización especialmente preferida de la presente invención se refiere a los derivados de sulfonamida, donde Y es una pirrolidina, un azepano o un resto piperidina de las fórmulas siguientes



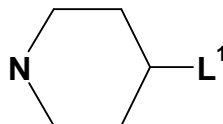
- 35



donde  $R^6$  es H,  $L^2$  es H,  $L^1$  es  $-NR^3R^3$ ; donde al menos uno de  $R^3$  y  $R^3$  no es un hidrógeno, sino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo  $C_{4-18}$  o alquilo  $C_{1-14}$  sustituido con un cicloalquilo, bicicloalquilo o tricicloalquilo  $C_{3-12}$ , lineal o ramificado y donde dicha cadena alquilo puede contener 1-3 átomos de O o S.

- 5 El  $L^1$  más preferido es  $-NHR^3$ , donde  $R^3$  es un alquilo  $C_{4-12}$  lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo  $C_{6-12}$ , opcionalmente sustituido con un grupo ciclohexilo.

Los derivados de sulfonamida más preferidos según la presente invención son aquellos donde Y es un grupo piperidina.



- 10 y donde  $L^1$  es  $-NHR^3$ , donde  $R^3$  es un alquilo  $C_{6-12}$  lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo  $C_{8-12}$ .

Entre los ejemplos específicos de compuestos de fórmula I se incluyen los siguientes:

- 4-cloro-N-[(5-[[4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[4-(heptilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[4-(pentilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 15 4-cloro-N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[4-(dodecilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-ciclohexiletil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-[(ciclohexilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 20 N-[[5-[[4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-propoxietil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 N-[[5-[[4-[(1-adamantilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-etilhexil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[4-(octilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 25 N-[(5-[[4-(heptilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 3-metoxi-N-[(5-[[4-(octilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 3-metoxi-N-[(5-[[4-(pentilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 N-[(5-[[4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[(5-[[4-(dodecilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 30 N-[[5-[[4-[(2-ciclohexiletil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[4-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida

## ES 2 438 185 T3

- 3-metoxi-N-([5-([4-[(2-propoxietil)amino]piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- N-([5-([4-[(1-adamantilmetil)amino]piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(3,3-dietoxipropil)amino]piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(2-etilhexil)amino]piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 5 N-([5-([4-(hexilamino)piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-(heptilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-(octilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-(pentilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- N-([5-([4-(butilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 10 N-([5-([4-(dodecilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(2-ciclohexiletal)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(1R)-1-ciclohexiletal]amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 15 N-([5-([4-[(ciclohexilmetil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(1-adamantilmetil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(heptilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(octilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 20 4-cloro-N-([5-([4-(pentilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- N-([5-([4-(butilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(dodecilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(2-ciclohexiletal)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- N-([5-([4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-4-clorobenzamida
- 25 4-cloro-N-([5-([4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(hexilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- N-([5-([4-(hexilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-(nonilamino)piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 30 3-metoxi-N-([5-([4-(decilamino)piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il]metil)benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(propilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil)benzamida

ES 2 438 185 T3

- N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 3-metoxi-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 3-metoxi-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 5 N-[(5-[[3-(dodecilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[3-[(2-ciclohexilet)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[3-[(1R)-1-ciclohexilet]amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 10 3-metoxi-N-[[5-[[3-[(2-propoxietil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 N-[[5-[[3-[(ciclohexilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[3-[(1-adamantilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida  
 N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 15 4-cloro-N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-4-clorobenzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-ciclohexilet)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 20 N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida  
 N-[[5-[[3-[(1-adamantilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida  
 25 N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-hidroxibenzamida  
 N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-tioxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida  
 N-[(5-[[4-(butilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida  
 N-[(4-cloro-5-[[4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida  
 3-metoxi-N-[(5-[[4-(hexilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida  
 30 N-[[5-[[4-(butil(hexil)amino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida  
 4-cloro-N-[[5-[[4-(hexil(metil)amino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida  
 4-cloro-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida

5 Los compuestos de fórmula I son adecuados para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico y del sistema neuronal de mamíferos, especialmente de seres humanos. Entre estos trastornos del sistema neuronal se incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinianas, lesiones de médula espinal, esclerosis múltiple, traumatismo craneal, epilepsia y convulsiones, accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Entre los trastornos del sistema inmunológico se incluyen, por ejemplo, asma, rechazo de trasplantes, procesos inflamatorios como enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedades de erosión de cartílago y hueso, artritis reumatoide o choque séptico.

10 Los compuestos según la fórmula I también son adecuados para su uso en el tratamiento de cánceres, como cáncer de mama, colorrectal, pancreático, de próstata, de testículo, de ovario, pulmonar, de hígado y de riñón.

15 En otra realización, los compuestos según la fórmula I pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, restenosis, ictus, isquemia, por ejemplo, isquemia cerebral, o infarto de miocardio.

En otra realización, los compuestos según la fórmula I pueden usarse para el tratamiento de diversas enfermedades isquémicas como insuficiencias cardíacas y renales, trastornos hepáticos y lesiones de perfusión cerebral.

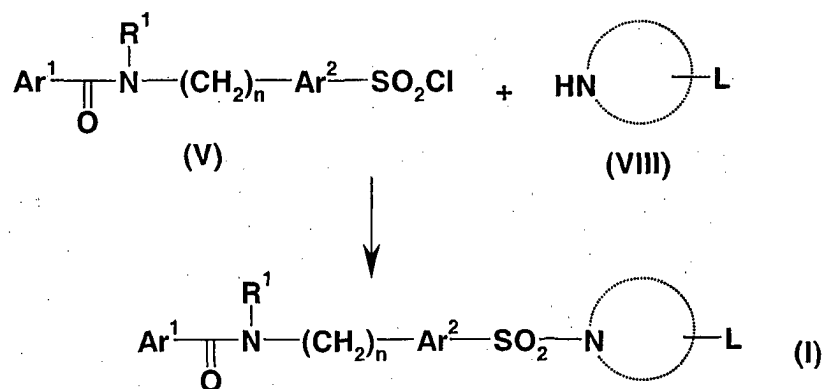
20 Preferiblemente, los compuestos según la fórmula I, solos o en forma de composición farmacéutica, son útiles para la modulación de la vía de JNK, más específicamente para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con la expresión o actividad de JNK, especialmente de JNK2 y 3. Normalmente dicha modulación está preferiblemente implicada en la inhibición de las vías de JNK, especialmente de JNK2 y/o 3. Esta expresión o actividad anómalas de JNK pueden desencadenarse mediante numerosos estímulos (p. ej., estrés, choque séptico, estrés oxidativo o citoquinas) y puede causar una cascada de procesos, que lleva, por ejemplo, a la apoptosis no controlada, respuestas inflamatorias o procesos oncogénicos. Estos fenómenos están frecuentemente implicados en diversos trastornos que incluyen los trastornos y enfermedades enumeradas. Por tanto, los compuestos según la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades mediante la mutación de la función o de las vías de señalización de JNK. La modulación de la función o de la vía de JNK puede implicar su activación, aunque preferiblemente supone la regulación por disminución hasta la inhibición de las vías de JNK, especialmente de JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3. Los compuestos de la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo, con un modulador adicional de JNK.

35 Aún otro objeto de la presente invención es un proceso para preparar los nuevos derivados de sulfonamida según la fórmula I que se ha establecidos anteriormente. Los derivados de sulfonamida de esta invención se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente asequibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales.

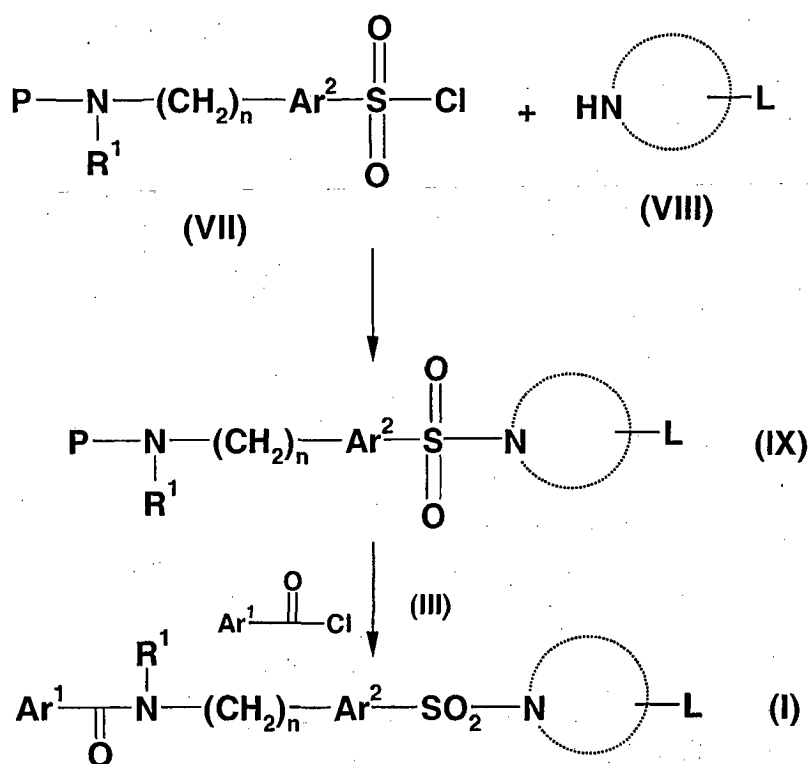
40 Se apreciará que cuando se proporcionan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, mol de reactivos, solventes, etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales siempre que no se establezca otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes utilizados en particular, aunque estas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante cualquiera de las estrategias recogidas en los esquemas 1 o 2:

Esquema 1



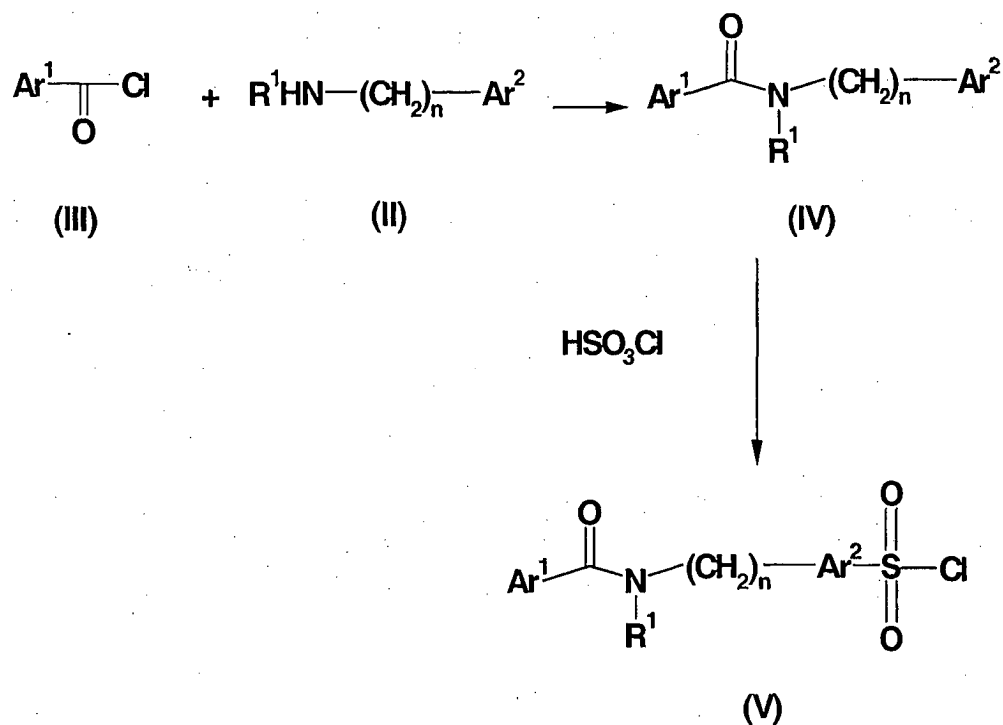
Esquema 2



- 5 De este modo, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, L y n son como se definió anteriormente, P es un grupo protector adecuado (R<sup>1</sup>, preferiblemente no es hidrógeno, preferiblemente es un grupo protector).

Los cloruros de sulfonilo de fórmula (V), según se usa en el esquema 1, pueden prepararse según un procedimiento recogido en el esquema 3:

Esquema 3:



De este modo, Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y n son como se definió anteriormente.

5 Las aminas de fórmula II son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos convencionales. Entre las aminas preferidas como materias primas se incluyen tien-2-il-metilamina, furan-2-il-metilamina, pirrolil-2-il-metilamina, piridil-2-il-metilamina, tien-2-il-etilamina, furan-2-il-etilamina, piridil-2-il-etilamina, tien-2-il-propilamina, furan-2-il-propilamina, piridil-2-il-propilamina y similares.

10 Los cloruros de acilo de fórmula III están también disponibles en el mercado y son compuestos descritos previamente. Entre los cloruros de acilo se incluyen los cloruros de halogenobenzoílo, por ejemplo, cloruro de 4-clorobenzoílo, cloruro de 4-fluorobenzoílo o cloruro de trifluorometilbenzoílo, cloruro de alcoxibenzoílo, cloruro de piridilcarbonilo y similares. También pueden prepararse haluros de acilo (III) mediante reacción del correspondiente ácido carboxílico con un haluro de ácido inorgánico como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o cloruro de oxalilo en condiciones convencionales. Generalmente, esta reacción se realiza usando aproximadamente de 1 a 5 equivalentes molares del haluro de acilo y del cloruro de oxalilo, en forma pura o en un solvente inerte, como tetracloruro de carbono, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. También puede usarse en esta reacción un catalizador como *N,N*-dimetilformamida.

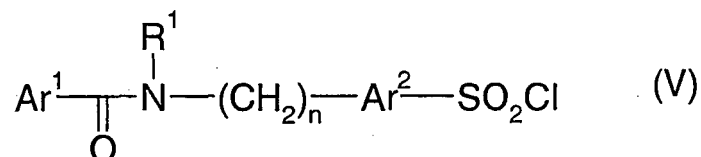
20 Cuando se emplea un haluro de acilo (III) en la reacción de conjugación mostrada en el esquema 3, típicamente reacciona con una amina (II) en presencia de una base adecuada que recoja el ácido generado durante la reacción. Entre las bases adecuadas se incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina y similares. Alternativamente, puede usarse un exceso de amina II para recoger el ácido generado durante la reacción.

25 Alternativamente, el ácido carboxílico del compuesto (III) puede emplearse en la reacción de conjugación. Los ácidos carboxílicos y derivados (III) son reactivos normalmente disponibles en el mercado y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

30 La reacción de conjugación del ácido carboxílico de fórmula III (es decir, el cloruro de acilo) con la amina (II) se realiza típicamente utilizando cualquier reactivo de conjugación convencional incluyendo, por ejemplo, cabodiimidias como dicitclohexilcarbodiimida, *N*-(3-dimetil-aminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y otros agentes promotores, como *N,N*-carbonil-diimidazol o PyBOP. Esta reacción puede realizarse con o sin el uso de aditivos bien conocidos como *N*-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, etc., que se sabe facilitan la conjugación de ácidos carboxílicos con aminas.

La reacción de conjugación utilizando haluro de acilo (III) o su ácido carboxílico se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 6°C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Normalmente, la reacción se realiza en un solvente polar aprótico inerte como N,N-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de la amina basada en el ácido carboxílico o de su haluro de ácido. Tras finalizar la reacción, la caboxiamida (IV) se recupera mediante métodos convencionales que incluyen precipitación, cromatografía, filtración, destilación y similares.

Los cloruros de sulfonilo de fórmula V necesarios para la preparación de los productos finales de fórmula I, especialmente aquellos que son sulfonilpiperidinas o -pirrolidinas o -azepanos, se preparan usando métodos de sulfonación convencionales aplicados a las carboxiamidas (IV):



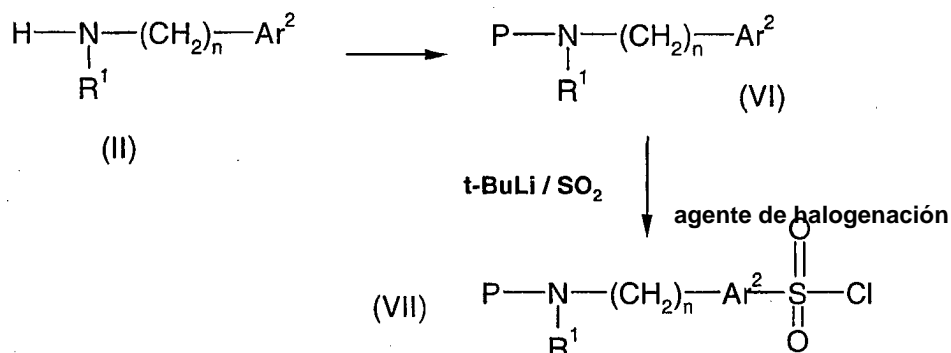
Un reactivo de sulfonación preferido para su uso en esta reacción (como se muestra en el esquema 3) es el ácido clorosulfónico (HSO<sub>3</sub>-Cl). Normalmente, la reacción de sulfonación se realiza tratando la carboxiamida de fórmula (IV) con aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes molares del reactivo de sulfonación en un solvente inerte, como diclorometano, a una temperatura que oscila de aproximadamente -70°C a aproximadamente 50°C. Preferiblemente, la adición de ácido clorosulfónico se produce a -70°C y lleva a la formación del ácido sulfónico intermedio. Al incrementar la temperatura a 20°C se permite la formación del cloruro de sulfonilo de fórmula V. Los compuestos de fórmula I con X = S son accesibles para las arilamidas correspondientes (con X = O), por ejemplo, benzamidas, a través de métodos de interconversión de grupo funcional convencionales bien conocidos por los expertos en la materia mediante, por ejemplo, tratamiento con reacción de Lawesson o con otros reactivos (Pedersen, B. S. y col.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 223).

En el Esquema 2 anterior se muestra una estrategia alternativa para la preparación de compuestos de fórmula I que supone los pasos siguientes:

- Protección de la función amina de los compuestos de fórmula II.
- Clorosulfonilación del grupo aromático (Ar<sup>2</sup> en los compuestos VI), produciendo de este modo compuestos de fórmula VII.
- Formación de la función sulfonamida (produciendo compuestos IX).
- Eliminación del grupo protector P (desprotección) dentro de los compuestos IX.
- Acilación de la amina libre anteriormente generada para obtener los compuestos (I).

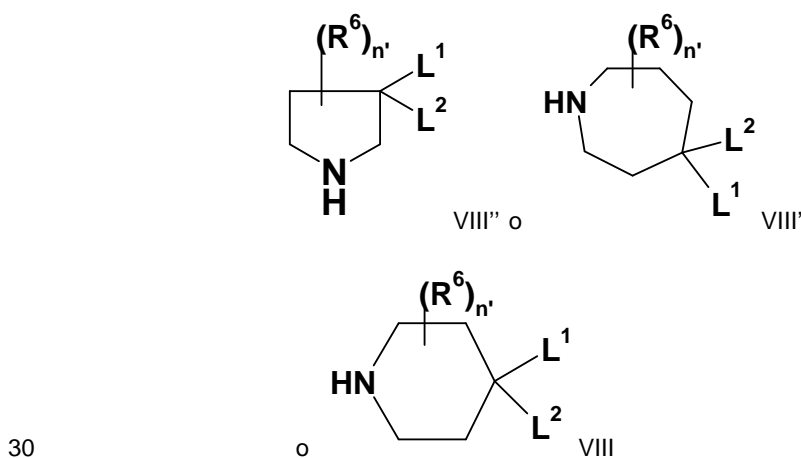
De este modo, pueden prepararse los precursores cloruro de sulfonilo (VII) mediante los pasos siguientes:

Esquema 4



35

- Las aminas de fórmula II están protegidas con un grupo protector adecuado para un resto amina proporcionando así el producto intermedio de fórmula VI en el que P indica el grupo protector. Se han descrito numerosos grupos protectores P de la función amina, así como su introducción y retirada en T.W. Greene y G.M. Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, Tercera edición, Wiley, Nueva York, 1998 y las referencias citada en dicho documento. Se prefieren los grupos protectores que son ácidos y bases estables y pueden además eliminarse utilizando complejos de metales de transición como complejos de paladio, por ejemplo el grupo alilcarbamato (Alloc) o el grupo N,N'-bisalilo. Otro grupo de protección preferido es el grupo maleimida que es estable en todos los intervalos de condiciones experimentales.
- 5
- 10 La introducción de dichos grupos puede realizarse mediante reacción del correspondiente bisalilcarbomato anhídrido, alilbromuro o maleico anhídrido en presencia de una base como trietilamina, diisopropil-etilamina, N-metilmorfolina y similares en un disolvente aprótico como N,N-dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C.
- 15 Los compuestos de fórmula VI en el esquema 4 se sulfonatan a continuación usando un procedimiento convencional muy suave de sulfonatación que permite la obtención de cloruro de sulfonilo de fórmula VII. Normalmente, las aminas VI protegidas se tratan con una base como n-butil-litio o terc-butil-litio bajo una atmósfera inerte, en un solvente aprótico polar como tetrahidrofurano, éter o dioxano a una temperatura que oscila de -70°C a 0°C durante un tiempo que oscila de 15 minutos a 4 horas. El anión formado de este modo se trata a continuación con SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o, más preferiblemente, SO<sub>2</sub> burbujeando el gas dentro de la mezcla de reacción a una temperatura que oscila de -70°C a 20°C durante un tiempo que oscila de 5 minutos a 1 hora. El sulfinato obtenido se transforma a continuación «*in situ*» en el cloruro de sulfonilo de fórmula VII por contacto con N-clorosuccinimida u otros agentes de cloración adecuados como POCl<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, COCl<sub>2</sub> a una temperatura que oscila de 0°C a 70°C.
- 20
- 25 Siguiendo cualquier de los esquemas 1 y 2, los derivados sulfonamida de fórmula I pueden obtenerse mediante reacción de los cloruros de sulfonilo V o VII con una amina cíclica o bicíclica (VIII), es decir, un alquilo que contiene un nitrógeno según la definición anterior. Entre las aminas cíclicas (VIII) preferidas se incluyen derivados de pirrolidona, azepano o piperidina de fórmulas (VIII'') o (VIII') o (VIII''').



en las cuales (R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son como se ha definido anteriormente.

Las aminas de fórmula VIII''', VIII'' o VIII' son compuestos disponibles en el mercado o compuestos que pueden prepararse mediante procedimientos conocidos.

- 35 La reacción de conjugación de los cloruros de sulfonilo (V) y (VII) con las aminas VIII para proporcionar sulfonamidas de fórmula I se realizan poniendo en contacto los cloruros de sulfonilo con una amina de fórmula VIII en presencia de una base adecuada para recoger el ácido generado durante la reacción. Entre las bases adecuadas se incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, diisopropil-etilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción se realiza preferiblemente en un disolvente como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-pirrolidona, etanol, acetonitrilo típicamente a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C.
- 40

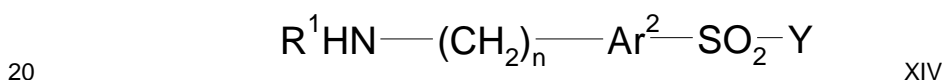
Según una realización preferida, los derivados de sulfonamida de fórmula I se preparan mediante la reacción de cloruro de sulfonilo V o VII, con una piperidina de fórmula VIII''.



Las piperidinas de fórmula VIII''' están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos. Estos métodos convencionales conocidos por un experto en la materia se describen a modo de ejemplo en *J. Pharm. Sci.* **1972**, *61*, 1316; *J. Heterocyclic. Chem.*, **1986**, *23*, 73; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1297, documentos US 5106983, WO/9113872 y WO/9606609.

- 5 Las piperidin sulfonamidas de fórmula I pueden prepararse poniendo en contacto los cloruros de sulfonilo (V) y/o (VII) con una piperidina de fórmula VIII''' en presencia de una base adecuada para recoger el ácido generado durante la reacción. Entre las bases adecuadas se incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción se realiza preferiblemente en disolventes como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C.

15 Las sulfonamidas específicas de fórmula XIV (donde R<sup>1</sup> es hidrógeno) se preparan fácilmente a partir de los cloruros de sulfonilo protegidos VII poniendo en contacto dichos cloruros de sulfonilo VII con una amina de fórmula VIII en presencia de una base adecuada para recoger el ácido generado durante la reacción. Entre las bases adecuadas se incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción se realiza preferiblemente en solventes como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C. El uso de cloruro de sulfonilo de tipo VII conduce a aminas que tienen que estar desprotegidas usando métodos bien conocidos por los expertos en la materia para ofrecer una amina de fórmula general XIV.



donde R<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, Y y n son como se ha definido anteriormente.

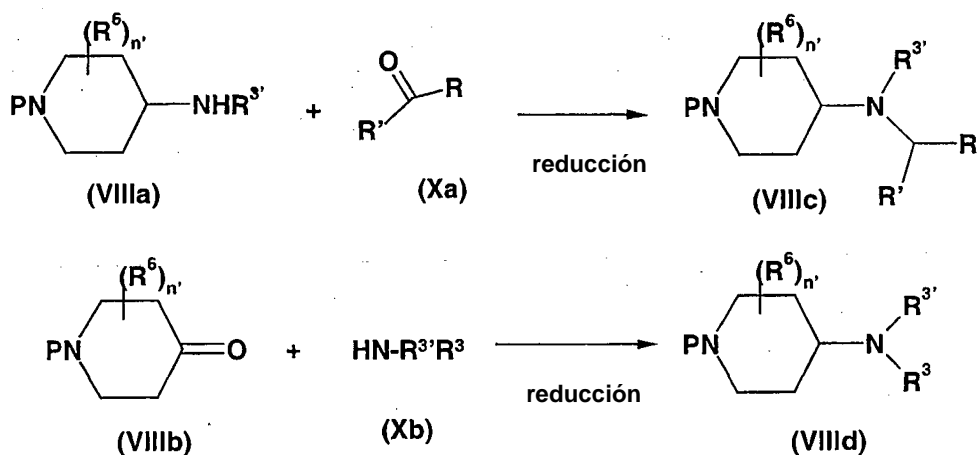
A continuación, los derivados de tipo XIV se acilan según los métodos descritos para la preparación de amidas mediante condensación de aminas con cloruros de ácidos o ácidos carboxílicos en las condiciones preferidas descritas anteriormente que llevan a compuestos de fórmula general I.

- 25 Una estrategia específica para preparar piperidin sulfonamidas de fórmula I (Y es una piperidina VII'''), donde L<sup>1</sup> es un resto -NHR<sup>3</sup>, supone

- la reacción de una amino-piperidina (VIIIa) con un aldehído (Xa) o
- la reacción de una piperidin-4-ona (VIIIb) con una amina (Xb);

y se especifica en el esquema 5:

- 30 Esquema 5



35 R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup> y R<sup>6</sup> son como se ha definido anteriormente, R' es H o un grupo alquilo, R es un arilo, preferiblemente un grupo fenilo y P es un grupo protector. Las piperidinas aminadas (VIIIc) y (VIIId) pueden hacerse reaccionar a continuación con los cloruros de sulfonilo V o VII para proporcionar las sulfonamidas de fórmula I o fórmula IX, respectivamente.

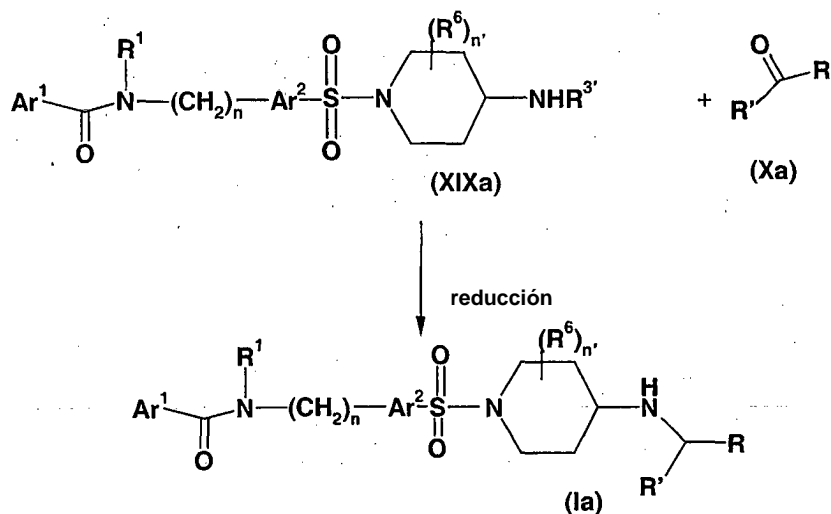
Los compuestos carbonilo (Xa) están disponibles en el mercado e incluyen benzaldehídos sustituidos o no sustituidos (como, por ejemplo, benzaldehído o 4-trifluorometilbenzaldehído, etc.), cetonas sustituidas o no sustituidas (como, por ejemplo, acetofeno o 4-trifluoroacetofenona, etc.), aldehídos o cetonas alifáticas sustituidas o no sustituidas (como, por ejemplo, hexanal, 2-propoxiacetaldehído o heptan-2-ona, etc.).

Las aminas (Xb) están disponibles en el mercado e incluyen alquilaminas primarias sustituidas o no sustituidas (como, por ejemplo, hexilamina, 2-piridin-2-etilamina, etc.), así como alquilaminas secundarias sustituidas o no sustituidas (como, por ejemplo, N-metilhexilamina, etc.).

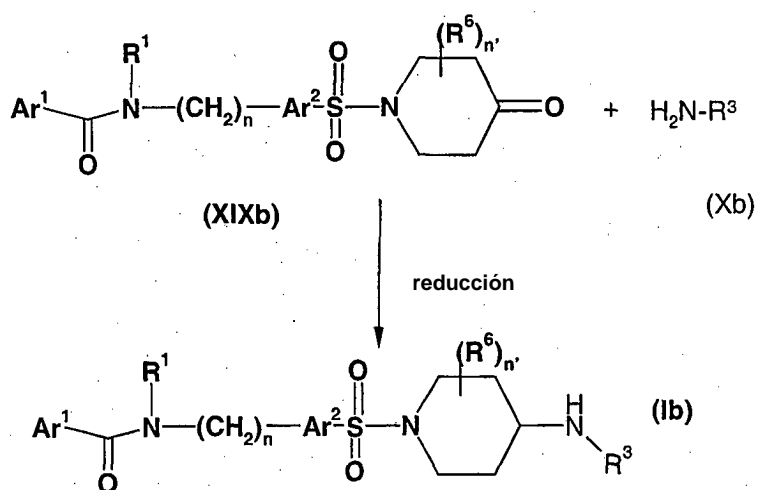
4-oxo-piperidina o azepan-4-ona están disponibles en el mercado.

Una estrategia más preferida para preparar sulfonamidas de fórmula I, donde Y es un resto piperidina (VIIIc) y (VIIId) se obtienen mediante los esquemas 6 y 7.

Esquema 6



Esquema 7



15

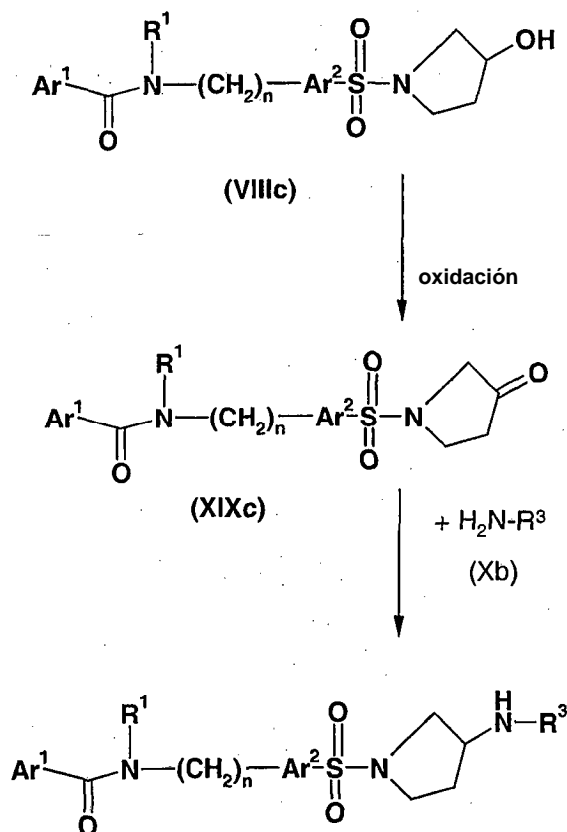
Una estrategia específica para preparar pirrolidin sulfonamidas de fórmula I (es decir, donde Y es una pirrolidina VIII''), siendo  $L^1$  un resto  $-NHR^3$ , supone los pasos de

- proporcionar una hidroxipirrolidina (VIII'f);

- someter dicha hidroxipirrolidina (VIII<sub>f</sub>) a una oxidación para obtener la correspondiente cetona (VIII<sub>g</sub>) y
- aminor de forma reductora la cetona (VIII<sub>g</sub>) para obtener la sulfonamida (Ic).

Esta técnica se especifica en el esquema 8:

5 Esquema 8:



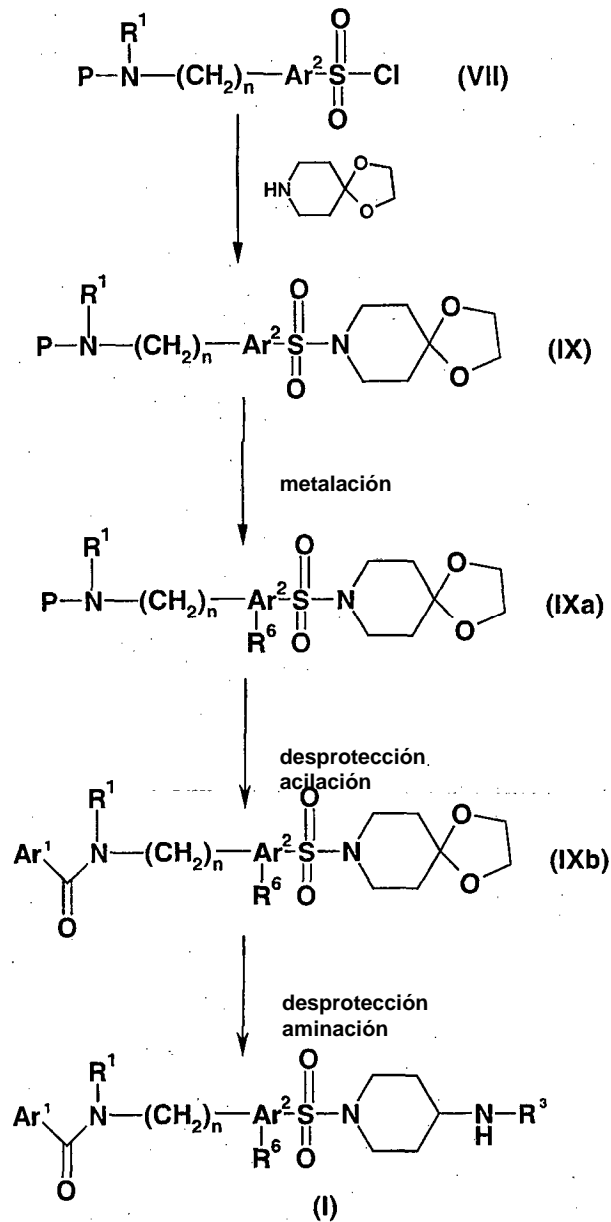
El paso oxidativo puede realizarse usando agentes oxidativos como  $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ , derivados de cromo (VI) o derivados de periodinano como describen Dess y Martin (40).

10 Una técnica específica para preparar sulfonamidas de fórmula I donde  $\text{Ar}^2$  está sustituido con  $\text{R}^6$  supone los pasos siguientes:

- proporcionar al cloruro de sulfonilo (VII) un grupo protector P;
- hacer reaccionar el cloruro de sulfonilo (VII) con una amina (VIII), por ejemplo una piperidin-4-ona protegida proporcionando de este modo una sulfonamida (IX);
- 15 • someter dicha sulfonamida (IX) a metalación de  $\text{Ar}^2$  (p. ej., usando BuLi) para obtener la correspondiente sulfonamida sustituida (IXa), siendo  $\text{R}^6$  un grupo carboxílico, carboxilato, carboxamida, OH o grupo alquilo portador de OH, grupos carbonilo hidrazida, sulfato, sulfonato, amina o sales de amonio;
- eliminar el grupo protector P de dicha sulfonamida (IXa) y acilar la sulfonamida para obtener compuestos de fórmula (IXb),
- 20 • desproteger dicha sulfonamida (IXb) y aminor de forma reductora la correspondiente cetona para obtener compuestos de fórmula I.

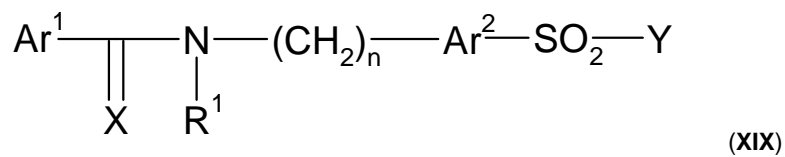
Esta técnica se especifica en el esquema 9:

Esquema 9:



5 Si los métodos sintéticos generales establecidos anteriormente no son aplicables para la obtención de compuestos de fórmula I, podrían usarse métodos adecuados para la preparación conocida por un experto en la materia. Por ejemplo, cuando  $Ar^2$  es fenilo, debería empezar a partir de cloruro de 4-cianofenil sulfonilo disponibles en el mercado y aplicarse métodos convencionales conocidos por un experto en la materia para obtener derivados sulfonamida de fórmula I.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a compuestos sulfonamida (XIX)



10 en especial, para su uso como compuestos intermedios en la preparación de sulfonamidas de fórmula (I).

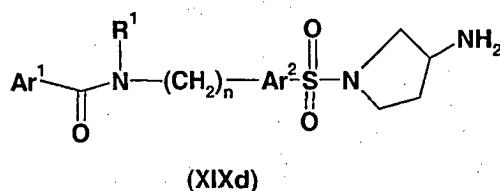
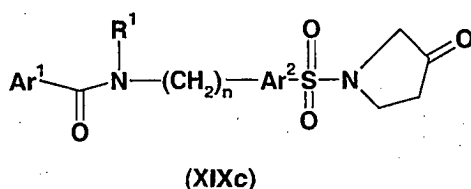
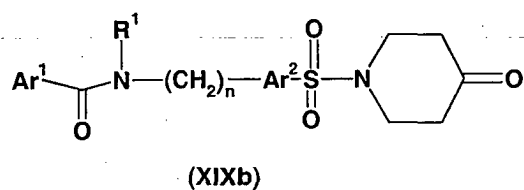
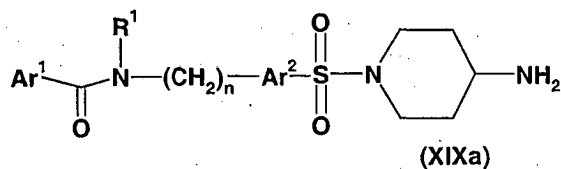
donde  $Ar^1$  y  $Ar^2$  son independientemente entre sí arilo o heteroarilo,

X es O o S;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

n es un número entero de 0 a 5 e

5 Y es pirrolidin-3-ona, una piperidin 4-ona, pirrolidin-3-amino o piperidin 4-amina u otras sales de amonio.



Un aspecto final de la presente invención se refiere al uso de los compuestos según la fórmula I para la modulación de la función JNK, o de sus rutas de señalización, el uso de dichos compuestos para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación de la vía de JNK, así como las formulaciones que contienen los principios activos según la fórmula I. Dicha modulación de la vía de JNK se contempla como una estrategia adecuada de tratamiento para diversos trastornos. Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de sulfonamida de la presente invención se administran típicamente en forma de composición farmacéutica. Por tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la materia es consciente de toda la diversidad de dichos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. Además, la presente invención proporciona compuestos para su uso como medicamentos. En particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para su uso como un inhibidor de JNK; especialmente JNK2 y/o 3, para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunológico, así como del sistema neuronal de mamíferos, especialmente de los seres humanos, solo o en combinación con otros medicamentos.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleados de forma convencional pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y unidades de administración de los mismos, y en esta forma pueden emplearse como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con el mismo, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para administración parenteral (incluyendo el uso subcutáneo). Estas composiciones farmacéuticas y formas de unidad de dosis de las mismas pueden comprender compuestos en proporciones convencionales, con o

sin compuestos o principios activos adicionales, y estas formas de unidad de dosis pueden contener cualquier cantidad eficaz proporcional del principio activo correspondiente empleándose el intervalo de dosis diaria previsto.

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados de sulfonamida de la presente invención se administran típicamente en forma de composición farmacéutica. Estas composiciones pueden prepararse de forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. La cantidad del compuesto administrada realmente será determinada típicamente por un médico, a tenor de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se va a tratar, la  
10 vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente en concreto, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse por diversas vías incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de administración prevista, los compuestos se formulan preferiblemente como composiciones inyectables u orales. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de soluciones líquidas o suspensiones a granel o polvos a granel. Más normalmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de unidad de dosis para facilitar una administración precisa. El término «formas de unidad de dosis» se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para que produzca el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Entre las formas de unidades de dosis típicas se incluyen ampollas o jeringas previamente cargadas y medidas de las composiciones líquidas o pastillas, comprimidos, cápsulas o similares en el caso de las composiciones sólidas. En estas composiciones, el compuesto sulfonamida normalmente es un componente minoritario (de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 50% en peso o, preferiblemente, de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o transportadores y aditivos de procesamiento que ayudan a la formación de la forma de administración deseada.

Entre las formas líquidas adecuadas para la administración oral se puede incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión o dispensación, colorante, saborizantes y similares. Entre las formas sólidas puede incluirse, por ejemplo, cualquier de los siguientes compuestos, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, como almidón o lactosa; un agente de desintegración, como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, como estearato de magnesio; un deslizante, como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante, como pipermin, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Las composiciones inyectables se basan típicamente en una solución salina o solución salina tamporada con fosfato estéril inyectable u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de sulfonamida de fórmula I en estas composiciones es típicamente un componente minoritario, que oscila frecuentemente entre el 0,05 y el 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable y compuestos similares.

Los componentes descritos anteriormente para composiciones de administración por vía oral o inyectables son simplemente representativos. En la parte 8 de la 17ª Edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, se establecen materiales adicionales, así como técnicas de procesamiento y similares, que se incorpora a este documento por referencia. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en formas de liberación mantenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación mantenida. También puede encontrarse una descripción de los materiales de liberación mantenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

A continuación, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no deben interpretarse como una limitación del alcance de la misma. Los datos de HPLC, RMN y EM proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtuvieron como sigue. Las siguientes abreviaturas se usan en lo sucesivo en este documento en los ejemplos acompañantes: min (minuto), h (hora), g (gramo), mmol (milimol), p.f. (punto de fusión), eq (equivalentes), ml (mililitros), µl (microlitros), ml (mililitros), ACN (acetonitrilo), Boc (butoxicarbonilo), CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado), cHex (ciclohexano), DCM (diclorometano), DECP (dietilcianofosfonato), DIEA (diisopropil-etilamina), DIC (diisopropil carbodiimida), DMAP (4-dimetilaminopiridina) DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-*d*<sub>6</sub> (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), Et<sub>2</sub>O (éter dietílico), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), HOBt (1-hidroxibenzotriazol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio), NaH (hidruro de sodio), NaHCO<sub>3</sub> (bicarbonato de sodio), nBuLi (n-butil-litio), TBTU (O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluroniotetrafluoroborato), TEA (trimetilamina), TFA (ácido trifluo-

roacético), THF (tetrahidrofurano), TMOF (trimetilortoformato), MgSO<sub>4</sub> (sulfato magnésico), ÉterPet (éter de petróleo), t.a. (temperatura ambiente).

### Ejemplos

#### 5 Cloruro de {[3-metoxibenzoil]amino}metil}tiefen-2-sulfonilo (**1a**)

A una solución de 2-aminometiltiéfeno (10,6 ml, 103 mmol) y piridina (9,1 ml, 104 mmol) en 100 ml de cloroformo se añadió a 0°C una solución de cloruro de 3-metoxibenzoilo (19,2 g, 103 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se dejó que la reacción se calentara a t.a. durante 1 h y se agitó durante 3 h más. Se añadió agua  
10 mientras se producía la precipitación de la 3-metoxi-*N*-(tien-2-ilmetil)benzamida, (**1b**) (10,1 g). El sólido se filtró y se lavó con agua. La capa orgánica restante se lavó con sal muera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad para obtener más (**1b**) (15,2 g). El rendimiento total fue de 25,3 g (99,9%). (**1b**) se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Se disolvió ácido clorosulfónico (5,62 ml, 84 mmol) en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió a una solución de (**1b**) (11,0 g, 42 mmol) en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con agitación vigorosa. Se formó un sólido pegajoso y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo en hielo y se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> enfriado en hielo hasta alcanzar pH 8,5. La capa acuosa se lavó dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se  
20 añadió hidróxido de tetrabutilamonio (40% en agua) (32 ml, 50 mmol) a la capa acuosa y se formó un sólido. El precipitado se extrajo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase acuosa se lavó 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad permitiendo que se formara una espuma ligeramente coloreada de tetrabutilamonio 5-[[3-metoxibenzoil]-amino]metil}tiefen-2-sulfonato (**1c**) (24 g, 97%). El espectro de RMN indica un compuesto puro que se usó para el paso de cloración siguiente.

25 A una solución de (**1c**) (2,0 g, 3,4 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió trifosgeno (800 mg, 2,7 mmol, 2,3 eq.), disuelto en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta mezcla de reacción se añadió DMF (0,1 ml, 1,4 mmol) gota a gota durante 10', mientras que podía observarse la evolución del gas. Los gases se atraparon en la salida del matraz de reacción en una solución de NaOH 2N. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y el material sin procesar se filtró directamente a través de gel de sílice usando EtO-Ac/hexano en una relación 1:2 como eluyente. Pudo aislarse un sólido de color naranja que se recristalizó a partir de ciclohexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtuvo (**1a**) (730 mg, 60%) como agujas incoloras. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H).

#### 35 Trifluoroacetato de 1-[[5-[[3-metoxibenzoil]amino]metil}tien-2-il]sulfonil]piperidin-4-amonio (**1d**)

A una solución de cloruro de 5-[[1-(3-metoxibenzoil)-amino]-metil]-tiefen-2-sulfonilo (**1a**) (8 g, 23 mmol) y DIEA (8,7 ml, 50,9 mmol) en 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió una solución de 4-Boc-amino-  
40 piperidina (5,5 g, 27,7 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. El exceso de aminas se eliminó mediante extracción con HCl (1N). La capa orgánica seca se evaporó a sequedad. La recristalización proporcionó 8,3 g (71%) de 1-[[5-[[3-metoxibenzoil]amino]metil}tien-2-il]sulfonil]piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (**1e**). La RMN <sup>1</sup>H mostró un producto puro, que se desprotegió según protocolos convencionales usando TFA. El producto sin procesar desprotegido se precipitó con dietiléter para obtener 8,43 g (82%) de (**1d**): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,43 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,96 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,54 (dd, *J* = 11,9; 3,7 Hz, 2H), M/Z APCI: 410,1 (M+1), 408,2 (M-1).

#### 50 3-metoxi-*N*-[[5-[[4-(4-trifluorometilbencil)amino]piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil}benzamida (**1**)

Se disolvió (**1d**) (50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de DCM y se neutralizó con DIEA (18 µl, 0,1 mmol) a pH 7. A esta solución se añadió 4-trifluorometilbenzaldehído (18 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min, seguido por la adición de ácido acético (6 µl, 0,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 4 h, se diluyó con etiléter y se detuvo con NaOH (1 N) hasta alcanzar pH 9. La capa orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 51 mg del compuesto (**1**) puro (91%) como un sólido incoloro. p.f. de la sal HCl: 235-236°C, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,65-7,40 (m, 6H), 7,19 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,9; 1,5 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (d, b, 2H), 3,41 (d, b, 2H), 2,61-2,40 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), M/Z APCI: 568,6 (M+1), 566,6 (M-1).

**Ejemplo 63 (Protocolo A; Véanse los esquemas 1, 3 y 7:**

Preparación de 4-cloro-N-([5-([4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamida

4-cloro-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida (**63a**)

5 Se añadió una solución de cloruro de 4-clorobenzoilo (0,114 mol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco durante 30 min a una solución en agitación de 2-aminometil-tiofeno (0,137 mol) y <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,25 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a 0°C. Se formó un sólido blanco y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente en 1 h. La mezcla se diluyó con 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó dos veces con HCl ac. (0,1 N) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación de los solventes produjo 28 g (98%) de la benzamida del título como un sólido blanco: p.f. 153-54°C, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 3,77, 1,13 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 3,39; 5,27 Hz, 1H), 6,62 (d a, 1H), 4,98 (d, J = 5,65 Hz, 2H).

Cloruro de 5-([1-(4-cloro-fenil)metanoil]-amino)-metil-tiofen-2-sulfonylo (**63b**)

15 El ácido clorosulfónico (20,1 ml, 198 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 ml) se añadió gota a gota a una solución de (**63a**) (10 g, 40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) a -80°C. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo rápidamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se evaporó a sequedad, lo que permitió obtener 8,8 g (63%) del cloruro de sulfonylo (**63b**) deseado, p.f. 133-35°C, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,77 Hz, 2H).

4-cloro-N-([5-([4-oxopiperidin-1-il]sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamide (**63c**)

25 Una solución de cloruro de 5-([1-(4-cloro-fenil)metanoil]-amino)-metil-tiofen-2-sulfonylo (**1b**) (5,0 g, 14 mmol) en 100 ml de cloroformo y una solución de clorhidrato de 4-piperidinona monohidrato (4,3 g, 28 mmol) en 21 ml de NaOH (2N) se agitaron vigorosamente durante 15 h. La reacción se detuvo con HCl (2 N) y la capa orgánica se extrajo dos veces con HCl (2 N) y dos veces con sal muera. La fase orgánica seca produjo, tras la evaporación del cloroformo, 5,8 g (99,5%) de (**63c**) como un sólido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 6,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 2,50 (d, J = 6,2 Hz, 4H).

4-cloro-N-([5-([4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamide (**63**)

30 Una mezcla de N-sulfonylo piperidona (**63c**) (3,01 g, 7,28 mmol), n-hexilamina (1,06 ml, 8,01 mmol), NaBH(OAc)<sub>3</sub> pulverizado en frío (3,1 g, 14,6 mmol), 1,2-dicloroetano anhídrido (150 ml) y THF (100 ml) se agitó durante 80 min a 23°C. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio (T<sub>baño</sub> = 57°C), se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó (sal muera:K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat., 4:1; 250 ml) y se evaporó hasta obtener 4,1 g de material sin procesar. El residuo se disolvió en 50 ml de acetona caliente, se adsorbió sobre gel de sílice, se evaporó, se cargó en una columna de cromatografía (gel de sílice, diámetro = 5,5 cm) y se eluyó (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7:150). Se repitió la cromatografía y se obtuvieron 2,95 g (81%) de la amina secundaria del título como sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,37 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,90 (dt, J = 8,7, 2,2 Hz, 2H), 7,51 (dt, J = 8,5, 2,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (dm, J = 11,9 Hz, 2H), 3,60-3,00 (s a, 1H), 2,49 (ddd, J = 11,5; 9,8; 1,7 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44-2,38 (m escondido, 1H), 1,82 (dm, J = 10,0 Hz, 2H), 1,38-1,14 (m, 10H), 0,83 (t, J = 6,7 Hz). RMN <sup>13</sup>C(DMSO-*d*<sub>6</sub>) 165,33 (C=O), 150,46 (tiofeno, C2), 136,41 (clorobenzamida, Cl), 133,86 (tiofeno, C5), 132,42 (tiofeno, C3), 132,37 (clorobenzamida, C4), 129,22 (clorobenzamida, C2 y C6), 128,52 (clorobenzamida, C3 y C5), 126,27 (tiofeno, C4), 52,53 (piperidina, C4), 46,07 (hexilo), 44,41 (piperidina, C2 y C6), 38,09 (tienil-CH<sub>2</sub>), 31,21 (piperidina, C3 y C5), 30,66 (hexilo), 29,49 (hexilo), 26,48 (hexilo), 22,06 (hexilo), 13,91 (hexilo). M/Z APCI: 498 (M+), 496 (M-). HPLC anal.: tR = 5,00 min (método a) C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Calc.: C: 55,46%. H: 6,48%. N: 8,44%. Encontrado: C: 54,19%, H: 6,52%, N: 8,22%.

Alternativamente, (**63**) puede sintetizarse con un método de fase en solución en paralelo:

50 Se disolvió (**63c**) (20 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de THF usando un sintetizador en paralelo Quest<sup>®</sup>210. A esta solución se le añadió N-hexilamina en DCE (5,6 mg, 0,06 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min bajo atmósfera de Ar, seguido de la adición de ácido acético (6 µl, 0,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 4 h, se diluyó con DCE y se detuvo con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) hasta alcanzar pH 8,5. La capa orgánica se lavó con sal muera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró dentro de viales de centelleo. A cada vial se le añadió MP-TsOH (3 eq) y se agitó durante toda la noche. La solución se filtró y el polímero se lavó exhaustivamente con DCE. A continuación se añadió al polímero 3 veces 1 ml de NH<sub>3</sub> en EtOH y se agitó cada vez durante 10 min.



## ES 2 438 185 T3

El polímero se lavó y la solución etanólica combinada se evaporó a sequedad a temperatura media durante 1 h usando una centrifuga al vacío Speed Vac® Plus de Savant.

El procedimiento permitió la obtención de una variedad paralela pura de **(63)** puro como un polvo incoloro que se transformó, tras el tratamiento con HCl en dietiléter, en su sal HCl.

- 5 Los compuestos enumerados a continuación (denominados según el N.º de ejemplo) se prepararon de forma similar siguiendo el protocolo especificado anteriormente y usando los correspondientes compuestos iniciales:

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza (%)	Gradiente de HPLC	Ma-saM+ 1	Masa M
66	4-cloro-N-[(5-[(4-(heptilamino)piperidin-1-il]-sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,27	100,0	a	512	510
67	4-cloro-N-[(5-[(4-(pentilamino)piperidin-1-il]-sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,72	95,5	a	484	482
68	4-cloro-N-[(5-[(4-(butilamino)piperidin-1-il]-sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,41	100,0	a	470	468
69	4-cloro-N-[(5-[(4-(dodecilamino)piperidin-1-il]-sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	6,59	100,0	a	582	580
70	4-cloro-N-[(5-[(4-(2-ciclohexiletíl)amino)-piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,25	95,0	a	524	522
71	4-cloro-N-[(5-[(4-(ciclohexil-metil)amino)-piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,87	100,0	a	510	508
72	4-cloro-N-[(5-[(4-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino)-piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,03	100,0	a	524	522
73	N-[(5-[(4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida	4,64	96,4	a	508	506
74	4-cloro-N-[(5-[(4-(2-propoxietíl)amino)-piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,53	100,0	a	500	498
75	N-[(5-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida	5,53	100,0	a	563	561
78	4-cloro-N-[(5-[(4-(2-etilhexil)amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,41	99,3	a	526	524
79	4-cloro-N-[(5-[(4-(octilamino)piperidin-1-il]-sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,57	100,0	a	526	524
80	N-[(5-[(4-(heptilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	5,03	92,0	a	508	508
81	3-metoxi-N-[(5-[(4-(octilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	5,30	79,5	a	522	520
82	3-metoxi-N-[(5-[(4-(pentilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,37	93,0	a	480	478
83	N-[(5-[(4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,07	93,3	a	466	464
84	N-[(5-[(4-(dodecilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	6,39	86,7	a	578	576
85	3-metoxi-N-[(5-[(4-(nonilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,63	100,0	a	536	534
86	3-metoxi-N-[(5-[(4-(decilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,90	99,9	a	550	548
88	N-[(5-[(4-(2-ciclohexiletíl)amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,91	92,0	a	520	518
89	N-[(5-[(4-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,67	93,0	a	520	518
90	N-[(5-[(4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,29	95,4	a	504	502
91	3-metoxi-N-[(5-[(4-(2-propoxietíl)amino)-piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida	4,16	91,3	a	496	494

(continuación)

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza (%)	Gradiente de HPLC	Ma-saM+1	Masa M
92	N-([5-([4-([1-adamantilmetil]amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida	5,04	100,0	a	558	556
93	N-([5-([4-([3,3-dietoxipropil]amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida	3,87	89,0	a	512	510
97	N-([5-([4-([2-etilhexil]amino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida	5,10	98,4	a	522	520
98	N-([5-([4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil)-3-metoxibenzamida	4,65	92,9	a	494	492
116	4-cloro-N-([5-([4-(propilamino)-1-piperidinil]sulfonil)-2-tienil]metil]benzamida	3,75	100,0	a	457	455

**Ejemplo 122 (Protocolo L: véanse los esquemas 2 y 7) (Comparativo):**

- 5 Preparación de etil 2-([4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil)-5-([(3-metoxi-benzoil)amino]metil]tiofen-3-carboxilato (**122**)

**Dialil-tiofen-2-ilmetilamina (122a)**

- Una solución de 2-aminometil-tiofeno (51,4 g, 956 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (140 g, 1,081 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 l) se colocó en un matraz de 3 litros equipado con un condensador y con agitación magnética eficaz. Se añadió bromuro de alilo (115,7 g, 454 mmol), con lo cual la reacción moderadamente exotérmica alcanzó la temperatura de reflujo después de 2 h. La mezcla se agitó durante toda la noche (16 h), se lavó (NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite resultante se filtró sobre gel de sílice (EtOAc:hexano 1:4). El filtrado se concentró y la filtración se repitió para obtener 70,3 g (80%) de la dialilamina del título como un aceite marrón amarillento, limpio según la RMN: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (d a, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (dd a, *J* = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,16 (dd, *J* = 6,3, 0,9 Hz, 4H).

**Cloruro de 5-dialilaminometil-tiofen-2-sulfonilo (122b)**

- Una solución del tiofeno protegido con alilo (**122a**) (6,2 g, 32,1 mmol) en Et<sub>2</sub>O se enfrió a -70°C mediante un baño en acetona/hielo seco. Se añadió una solución de *t*-BuLi en pentano (21,38 ml, 1,5 M, 32,1 mmol) durante 2 min con lo cual la temperatura interna se elevó momentáneamente a -50°C y la mezcla se volvió de color naranja. Después de 10 min se burbujeó SO<sub>2</sub> durante 2 min, lo que condujo a la formación inmediata de un precipitado espeso. Se dejó que la reacción alcanzase los 0°C y se añadió una suspensión de NCS (4,63 g, 32,1 mmol) en THF (20 ml), con lo que la pasta se volvió de color morado. Después de 45 min a t.a., la mezcla se filtró sobre SiO<sub>2</sub>, eluyéndose con EtOAc. La evaporación, dilución con EtOAc:hexano 1:5 y filtración sobre SiO<sub>2</sub> proporcionó 5,0 g (53%) del cloruro de sulfonilo del título (**122b**) como un aceite marrón claro que se usó sin purificación adicional.

***N,N*-dialil-*N*-([5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il]sulfonil)tien-2-il]metil]amina (122c)**

- Procedimiento A (a partir del cloruro de sulfonilo aislado (**122b**)). Una solución de (**122b**) (5,84 g, 20 mmol) en CHCl<sub>3</sub> se enfrió a 0°C, y se trató con 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (2,8 ml, 22 mmol) y Et<sub>3</sub>N (4,2 ml, 30 mmol) y se atemperó a 23°C durante 10 min. La dilución con EtOAc (100 ml), el proceso habitual (NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) y cromatografía (EtOAc:ciclohexano 1:2) proporcionaron 7,57 g (95%) de la sulfonamida del título como un aceite incoloro.

- Procedimiento B (a partir de (**122a**), sin aislamiento del cloruro de sulfonilo (**122b**)). Una solución del tiofeno protegido con alilo (**1a**) (29,1 g, 150 mmol) en Et<sub>2</sub>O (400 g, 617 ml) se colocó en un matraz de tres cuellos de 1 l (termómetro; argón; septo o entrada de SO<sub>2</sub>) y se enfrió a -74°C mediante un baño de acetona/hielo seco. Se añadió una solución de *t*-BuLi en pentano (100 ml, 1,5 M, 150 mmol) durante 5 min, con lo cual la temperatura interna se elevó momentáneamente a -64°C y la mezcla se volvió de color rosa. Después de 20 min, se burbujeó SO<sub>2</sub> (20 g, 312 mmol) durante 15 min. El consumo de SO<sub>2</sub> se monitorizó mejor colocando la botella de SO<sub>2</sub> en una escala durante la reacción. La mezcla de reacción, que se había vuelto una cera blanca espesa, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente en 2 h. Se añadió una suspensión de NCS (30 g, 226 mmol) y se continuó agitando durante la noche, con lo cual la pasta se volvió de color morado. La mezcla se filtró (vidrio sinterizado) y el precipitado se lavó con cuidado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 300 ml). Las capas orgánicas mezcladas se enfriaron a 0°C bajo

atmósfera de Ar y se trataron con una solución de 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano (27,8 g, 194 mmol) y trietilamina (19,7 g, 194 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Después de 1 h, la mezcla se lavó (NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener 53 g (83%) de la sulfamina del título como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ7,36 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 5,92-5,79 (m, 2H), 5,33-5,16 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,21 (t, 5,7 Hz, 4H), 3,13 (d, 6,2 Hz, 4H), 1,81 (t, 5,7 Hz, 4H).

Etil 5-[(dialilamino)metil]-2-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilsulfonil)tiófen-3-carboxilato (**122d**)

Una solución de la sulfonamida (**122c**) (3,36 g, 8,43 mmol) en THF (120 ml) se enfrió a -78°C y se trató con *t*-BuLi (7,0 ml, 1,5 M en hexano, 10,5 ml). Después de 5 min, la mezcla se canuló en una solución fría (-100°C; acetona/N<sub>2</sub> líquido) de cloromato de etilo (6,45 ml, 67,5 mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara los -30°C en 2 h y, a continuación a 23°C durante toda la noche. La mezcla se concentró en un evaporador rotatorio y se diluyó con EtOAc (250 ml). El proceso habitual (H<sub>2</sub>O; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) y dos cromatografías (EtOAc:ciclohexano 1:4) permitió obtener 1,48 g (37%) del éster etílico del título. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ7,36 (d, 1H), 5,98-5,82 (m, 2H), 5,32-5,17 (m, 4H), 4,33 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,32 (dd, J ≈ 6,0, 5,0 Hz, 4H), 3,17 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 1,74 dd, J ≈ 6,0, 5,0 Hz, 4H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etil 2-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilsulfonil)-5-[(3-metoxibenzoil)amino]-metil)tiófene-3-carboxilato (**122e**)

Una solución del éter etílico (**122d**) (1,47 g, 3,12 mmol) y NDMBA (1,07 g, 6,87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se degaseó mediante burbujeó con argón y se sonicó. A continuación se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (216 mg, 0,187 mmol) y la mezcla se agitó a 23°C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a -50°C, se trató con Et<sub>3</sub>N (525 µl, 3,76 mmol) y cloruro de 3-(metoxi)-benzoilo (300 µl, 2,13 mmol) y se atemperó a t.a. durante 30 min. La dilución con EtOAc, el proceso habitual (H<sub>2</sub>O; NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) y la cromatografía (EtOAc:ciclohexano 1:1) permitieron obtener 1,0 g (61%) de la 3-metoxibenzamida del título: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,29 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 4H), 7,12 (ddd, J = 7,9; 2,6; 1,0 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,24 (dd, J ≈ 6,0; 5,0 Hz, 4H), 1,67 (dd, J ≈ 6,0; 5,0 Hz, 4H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H). M/Z APCI: 525 (M + 1), 523 (M - 1).

Etil 5-[(3-metoxibenzoil)amino]metil)-2-[(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil]-tiófen-3-carboxilato (**122f**)

Una solución del espiroquetal (**122g**) (500 mg, 0,953 mmol) en acetona (5 ml) se trató con HCl 1 N (2,5 ml) durante 18 h a 48°C. La dilución con EtOAc y el proceso habitual (H<sub>2</sub>O; NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) permitió obtener 425 mg de una mezcla 9:1 de la cetona del título deseada (83%) y del material inicial sin reaccionar (9%) (mancha única en TLC). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,37-7,35 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,05 (ddd, J = 7,7; 2,6, 1,7 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 2,52 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H). M/Z APCI: 481 (M + 1), 479 (M - 1).

Etil 5-[(3-metoxibenzoil)amino]metil)-2-[(4-(hexilamino)piperidin-1-il)sulfonil]tiófen-3-carboxilato (**122**)

Una solución de la cetona (**122f**) (86 mg, 0,18 mmol), n-hexilamina (26 µl, 0,20 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (75 mg, 0,36 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó durante 3 h a t.a. La dilución con EtOAc y el proceso habitual (NaHCO<sub>3</sub> sat.; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) permitió obtener 85 mg (84%) del compuesto **122** deseado como una espuma blanca.

Los compuestos enumerados a continuación (denominados según el N.º de ejemplo) se prepararon de forma similar siguiendo el protocolo establecido anteriormente y usando los correspondiente compuestos iniciales.

45

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza (%)	Gradiente de HPLC	Masa M+1	Masa M
125	N-[(4-cloro-5-[(4-(hexilamino)piperidin-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida	4,56	84,5	a	528	526

**Ejemplo 127 (Protocolo N: véanse los esquemas 1 y 7)**

Preparación de N-[(5-[(4-(heptilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)-metil]-3-metoxibenzamida (**127**)

La correspondiente 3-metoxi-*N*-{(5-[(4-oxoazepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-benzamida (**127a**) se preparó según el ejemplo 63 y pudo aislarse como un polvo incoloro en un rendimiento cuantitativo (693 mg). M/Z APCI: 423,5 (M+), 421 (M-). HPLC anal.: tR = 4,97 min (método a).

- 5 (**127**) se preparó según el protocolo del ejemplo 63 y se aisló como sólido incoloro con un rendimiento del 47% (12 mg). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) 9,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 14H), 0,85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). M/Z APCI: 522,5 (M+), 520 (M-).

- 10 Alternativamente, (**127**) puede sintetizarse con un método de fase en solución paralelo según la síntesis descrita para (**63**).

Los compuestos siguientes (designados según el N.º de ejemplo) se prepararon en paralelo según el protocolo descrito anteriormente.

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza (%)	Gradiente de HPLC	Masa M+1	Masa M
128	3-metoxi- <i>N</i> -{(5-[(4-(octilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,38	100,0	a	536	534
129	3-metoxi- <i>N</i> -{(5-[(4-(pentilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	4,45	100,0	a	494	492
130	<i>N</i> -{(5-[(4-(butilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxibenzamida	4,14	100,0	a	480	478
131	<i>N</i> -{(5-[(4-(dodecilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxibenzamida	6,44	100,0	a	592	590
132	<i>N</i> -{(5-[(4-[(2-ciclohexiletil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxi-benzamida	5,01	95,4	a	534	532
133	<i>N</i> -{(5-[(4-[(1R)-1-ciclohexiletil]-amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxi-benzamida	4,76	100,0	a	534	532
134	<i>N</i> -{(5-[(4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxibenzamida	4,83	100,0	a	518	516
135	3-metoxi- <i>N</i> -{(5-[(4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	4,22	100,0	a	510	508
136	<i>N</i> -{(5-[(4-[(ciclohexilmetil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxi-benzamida	4,62	100,0	a	520	518
137	<i>N</i> -{(5-[(4-[(1-adamantilmetil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxibenzamida	5,11	100,0	a	572	570
141	<i>N</i> -{(5-[(4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-3-metoxi-benzamida	5,20	100,0	a	536	534
143	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-(heptilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,37	100,0	a	526	524
144	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-(octilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,63	100,0	a	540	538
145	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-(pentilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	4,78	100,0	a	498	496
146	<i>N</i> -{(5-[(4-(butilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-4-clorobenzamida	4,49	100,0	a	484	482
147	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-(dodecilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	6,66	100,0	a	596	594
148	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-[(2-ciclohexiletil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,28	95,2	a	538	0
149	<i>N</i> -{(5-[(4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}-4-clorobenzamida	4,71	100,0	a	522	520
150	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	4,57	100,0	a	514	512
151	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,44	100,0	a	540	538
152	4-cloro- <i>N</i> -{(5-[(4-(hexilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	5,04	100,0	a	512	510
153	3-metoxi- <i>N</i> -{(5-[(4-(hexilamino)azepan-1-il)sulfonil]tien-2-il)metil}benzamida	4,77	100,0	a		

15

#### Ejemplo 154 (Protocolo D) (comparativo)

Preparación de 4-cloro-*N*-[5-({4-[hexil(piridin-2-ilmetil)amino]-piperidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamida (**154**)

Una solución de **63** (19,6 mg, 0,039 mmol) y piridina 2-carbaldehído (20  $\mu$ l, 0,210 mmol) en THF (2,5 ml) se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (90 mg, 0,425 mmol) bajo atmósfera de argón a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió a t.a. y el exceso de aldehído se eliminó con una resina de aminometilpoliestireno (160 mg, 0,308 mmol, resuspendidos previamente en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durante 10 min a 23°C. La dilución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), la filtración sobre lana de algodón y el proceso habitual (H<sub>2</sub>O; sal muera; MgSO<sub>4</sub>) permitió la purificación de 17,8 mg (77%) de la amina terciaria del título como un aceite amarillo pálido. M/Z APCI: 589 (M+1), 587 (M-). HPLC Anal.; tR = 5,00 min (método a, pureza óptica del 96% (254 nM)).

En este protocolo, la piridina-2-carbaldehído podría sustituirse por otros aldehídos, que incluyen (pero sin limitaciones): piridin-3-carbaldehído, piridin-4-carbaldehído, benzaldehído o ciclohexanocarbaldehído.

Los compuestos siguientes se prepararon en paralelo según el protocolo mostrado anteriormente (condiciones de HPLC: simetría C8 a: MeCN, TFA al 0,09%, 0 a 100% (10 min); b: MeCN, TFA al 0,09%, 0 a 100% (8 min); espectro de masas APCI).

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza	Gradiente: HPLC	Masa M+1	Masa M
160	N-([5-({4-[butil(hexil)amino]piperidin-1-il}-sulfonyl)tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida	5,18	94,4	a	554	552
163	4-cloro- <i>N</i> -[5-({4-[hexil(metil)amino]piperidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamida	5,04	96,2	a	512	510

#### Ejemplo 164 (Protocolo B: véanse los esquemas 1 y 8)

Preparación de 4-cloro-*N*-[5-({3-(pentilamino)pirrolidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]-metil]benzamida (**164**)

4-cloro-*N*-[5-({(3*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamida, (**164a**)

A una suspensión de clorhidrato de *R*-3-pirrolidinol (530 mg, 4,29 mmol) y DIEA (0,75 ml, 14,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF 1:1 se añadió una solución de cloruro de 5-({[1-(4-cloro-fenil)-metanoil]-amino)-metil]tiofen-2-sulfonylo (**63b**) (1,0 g, 2,86 mmol). Al final de la adición desapareció la suspensión. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadieron 100 ml de EtOAc y el exceso de amino se extrajo con HCl (1 N), seguido de lavados con sal muera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad para proporcionar (**164a**) (1,14 g, 99,9%) como una espuma incolora: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ 9,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 5H), 3,00 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), M/Z APCI: 401,2 (M+), 398,9 (M-).

4-cloro-*N*-[5-({3-oxopirrolidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]metil]benzamida, (**164b**)

Se disolvió cloruro de oxalilo (36 mg, 0,28 mmol) a -80°C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, mientras se añadía DMSO (50  $\mu$ l, 0,6 mmol) lentamente. La solución se agitó bajo atmósfera de Ar durante 15 minutos. Se disolvió (**164a**) (100 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y esta solución se añadió gota a gota a la mezcla de reacción anterior a -80°C. La reacción se agitó durante 15 min a baja temperatura, antes de añadir DIEA (0,21 ml, 12,5 mmol). La reacción se agitó a -80°C durante 30 minutos y se permitió que se atemperara a t.a. durante 2 h. Se formó un sólido blanco; la reacción se detuvo con agua y se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a sequedad. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/ciclohexano 2:1 como eluyente. El compuesto (**164b**) (80 mg, 80%) se obtuvo como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 5,8, 1H), 4,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,5, 2H), 3,35-3,23 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 5H), 1,30-1,20 (m, 8H), 0,87 (t, *J* = 6,8, 3H), M/Z APCI 399,0 (M+), 397,2 (M-).

4-cloro-*N*-[5-({3-(pentilamino)pirrolidin-1-il}sulfonyl)tien-2-il]-metil]benzamida (**164**)

El compuesto (**164b**) se preparó según el ejemplo 63 y se aisló como sólido incoloro con un rendimiento del 84% (15 mg). M/Z APCI: 522,5 (M+), 520 (M-). HPLC anal.: tR = 4,62 min (método a).

Alternativamente, **(164)** puede sintetizarse en un método de fase en solución paralelo según la síntesis descrita para el compuesto **(63)**.

- 5 Los compuestos siguientes (designados según en N.º de ejemplo) se prepararon de forma similar según el protocolo indicado anteriormente (condiciones de HPLC: simetría C8 a: MeCN, TFA al 0,09%, 0 a 100% (10 min); b: MeCN, TFA al 0,09%, 0 a 100% (8 min); Espectro de masas APCI).

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza	Gradiente de HPLC	Masa M+1	Masa M
165	N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida	4,94	88,3	a	494	492
166	3-metoxi-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	5,24	100,0	a	508	506
167	3-metoxi-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	4,28	100,0	a	466	464
168	N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida	3,97	100,0	a	452	450
169	N-[(5-[[3-(dodecilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida	6,34	100,0	a	564	562
170	N-[[5-[[3-[(2-ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,89	96,5	a	506	504
171	N-[[5-[[3-[(1R)-1-ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,59	100,0	a	506	504
172	N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,23	100,0	a	490	488
173	3-metoxi-N-[[5-[[3-[(2-propoxietil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida	4,10	100,0	a	482	480
174	N-[[5-[[3-[(ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,49	100,0	a	492	490
175	N-[[5-[[3-[(1-adamantil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	4,99	100,0	a	544	542
179	N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida	5,04	100,0	a	508	506
180	N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida	4,60	95,2	a	480	478
181	4-cloro-N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	5,27	96,4	a	498	496
182	4-cloro-N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	5,54	100,0	a	512	510
183	4-cloro-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	4,62	95,2	a	470	468
184	N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]-4-clorobenzamida	4,36	100,0	a	456	454
185	4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida	5,16	96,8	a	510	508
186	N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-bicyclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida	4,56	85,0	a	494	492
188	N-[[5-[[3-[(1-adamantil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida	5,25	100,0	a	548	546
192	4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida	5,36	100,0	a	512	510
193	4-cloro-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]-sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida	4,96	91,6	a	484	482

**Ejemplo 198 (Protocolo A: véanse los esquemas 2 y 7) (Comparativo):**

Preparación de 2-oxo-N-((5-[[4-(trifluorometil)encil]amino]-1-piperidinil)-sulfonil]-2-tienil)metil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida (**198**)

N-[[5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilsulfonil)-2-tien]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida **198a**

5 La bisalilamina **122c** (22,9 g, 57,5 mmol, 10 eq), ácido N,N'-dimetilbarbitúrico (NDMBA, 17,9 g, 156,1 mmol, 2,0 eq) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,32 g, 2,87 mmol, 0,05 eq) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). La solución se desgaseó mediante burbujeo de argón durante 10 min y se agitó bajo atmósfera de Ar a t.a. durante 15 h. La verificación mediante TLC (EtOAc:ciclohexano 1:1) indicó un consumo completo del material prima. La mezcla se evaporó y se redisolvió en DMF (150 ml). A continuación, se añadieron ácido 2-hidroxinicotínico (9,59 g, 69,0 mmol, 1,2 eq), HOBt (9,32 g, 69,0 mmol, 1,8 eq) y EDC (16,5 g, 86,1 mmol, 1,5 eq).

15 Tras agitar durante toda la noche a t.a., la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezcladas se concentraron y el material sin procesar se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml), antes de reanudar el lavado con NaHCO<sub>3</sub>. El material sin procesar se concentró para obtener aproximadamente 31 g de material, que se disolvieron en 80 ml de CHCl<sub>3</sub>:acetona 2:1. Tras permanecer 1 h a t.a., apareció un precipitado que se filtró y lavó (EtOAc:ciclohexano 1:2) para obtener un producto adicional (6,1 g, 24%). El resto se sometió a cromatografía en la columna Flash75 Biotage (columna corta, CHCl<sub>3</sub>:acetona 2:1) para obtener más producto (3,6 g, 14%). Por tanto, los tres productos (precipitado 1, precipitado 2 y producto sometido a cromatografía) se mezclaron para obtener un total de 17,9 g (70%) de la piridona deseada como un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,51-12,61 (s a, 1H), 10,29 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 7,2; 2,2 Hz, 1H), 7,70-7,75 (d a, *J* ≈ 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* ≈ 7,6 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,00 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H), 1,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 4H).

25 2-oxo-N-((5-[[4-(1-oxo-1-piperidinil)sulfonil]-2-tienil]metil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida (**198b**)

30 Una solución del cetal **198a** (6,0 g, 13,7 mmol) en acetona (60 ml), HCl ac. 1 N (30 ml) y formaldehído conc. ac. (8 ml) se calentó a 48°C durante 15 h. La mezcla se concentró hasta un peso total de 46 g, con lo cual se separó un aceite de color naranja, y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El aceite naranja se fue a la fase orgánica mientras se separaba el agua (27 ml), la cual fue eliminada. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con una pequeña cantidad de agua (20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta obtener la cetona sin procesar como hemiaminal (5,1 g, 88%).

35 Una solución del hemiaminal (5,1 g, 12 mmol) en acetona (8 ml) y HCl ac. 1 N (4 ml) se calentó a 49°C durante 15 h. La mezcla se vertió dentro de un embudo de decantación que contenía 200 ml de EtOAc y se eliminó la fase acuosa. El secado (MgSO<sub>4</sub>) y la concentración permitió obtener 286 mg de la piridona **198b** sin procesar (81%) como un sólido blanco muy limpio según la RMN. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,57 (s, 1H), 10,27 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 7,1; 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 6,3; 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 7,1, 6,4 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (c, *J* = 6,2 Hz, 4H), 2,43 (c, *J* = 6,2 Hz, 4H).

40 2-oxo-N-((5-[[4-(trifluorometil)encil]amino]-1-piperidinil)sulfonil]-2-tienil)metil)-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida (**198**)

45 Una suspensión de la cetona **198b** (2,33 g, 5,89 mmol, 1,0 eq), 4-(trifluorometil)encilamina (0,98 g, 5,59 mmol, 0,95 eq) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,62 g, 7,66 mmol, 1,3 eq) en 1,2-dicloroetano (70 ml) se agitó a t.a. Después de 3 días, se vertió sobre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El material aceitoso incoloro sin procesar se disolvió en MeOH (100 ml) y se trató con 2 ml de HCl fumante (prediluido con 20 ml de MeOH). Después de 30 segundos, empezó a aparecer un precipitado blanco. Este se recogió después de 10 minutos mediante filtración para obtener el producto deseado como su sal HCl y con una pureza excelente (1,6 g, rendimiento del 47%). La concentración del filtrado hasta 10 ml permitió obtener más precipitado (0,6 g, rendimiento del 17%).

50 p.f. = 288-289°C, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ12,5 (s, 1H), 10,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,90-9,70 (s a, 1,5 H), 8,37 (dd, *J* = 7,2 y 2,1 Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 5H), 7,48 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,24-4,16 (s a, 2H), 3,66 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,20-3,05 (m a, 1H), 2,39 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,19 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,76 (cd, *J* = 11,5, 3,2 Hz, 2H). RMN <sup>19</sup>F (DMSO-*d*<sub>6</sub>) -61,64.

El siguiente compuesto se preparó de forma similar según el protocolo del ejemplo 198 descrito anteriormente:

Nº de ejemplo	Nombre del compuesto	tR en HPLC	Pureza (%)	Gradiente de HPLC	Masa M+1	Masa M
199	N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonyl]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida	3,23	100,0	a	481	479
200	N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonyl]-2-tienil)metil]-2-hidroxibenzamida	4,41	99,0	a	480	478
204	N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonyl]-2-tienil)metil]-2-tioxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida	3,62	99,0	A	497	495
206	N-[(5-[[4-(butilamino)-1-piperidinil]sulfonyl]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida	1,99	97	A	453	451

#### 5 Ejemplo 208: Preparación de una formulación farmacéutica

En los siguientes ejemplos de formulaciones se ilustran composiciones farmacéuticas representativas según la presente invención que no son restrictivas de la misma.

Formulación 1: comprimidos

- 10 Un compuesto de sulfonamida de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto de sulfonamida activo por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2: cápsulas

- 15 Un compuesto de sulfonamida de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una proporción en peso aproximada de 1:1. La mezcla se cargó en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto de sulfonamida activo por cápsula).

Formulación 3: líquido

- 20 Un compuesto de sulfonamida de fórmula I (1.250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma de xantano (4 mg) se mezclan, se pasan a través de un tamiz de EE.UU. N.º 10 mesh y, a continuación, se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen benzoato sódico (10 mg), el aromatizante y el colorante con agua y se añaden con agitación. A continuación se añade agua suficiente para obtener un volumen total de 5 ml.

Formulación 4: comprimidos

- 25 Un compuesto de sulfonamida de fórmula I se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una proporción en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad menor de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto de sulfonamida activo) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5: inyección

- 30 Un compuesto de sulfonamida de fórmula I se disuelve en un medio acuoso inyectable de solución salina tamponada a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

#### Ejemplo 209: Ensayos biológicos

Resultados biológicos

- 35 Las actividades biológicas de los compuestos según la fórmula I pueden analizarse usando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Ensayos *in vitro* de JNK 2 y 3:



## ES 2 438 185 T3

5 La fosforilación de c-jun por JNK2 o JNK3 puede seguirse mediante el seguimiento de la incorporación de  $^{33}\text{P}$  en c-jun siguiendo el protocolo que aparece a continuación. La actividad inhibitoria de los compuestos según la fórmula I con respecto a la fosforilación de c-jun a través de JNK se determina calculando la actividad de fosforilación de JNK en presencia o ausencia de los compuestos de prueba según la fórmula I.

10 Los ensayos de JNK3 y/o 2 se realizaron en placas para MTT de 96 pocillos mediante la incubación de 0,5  $\mu\text{g}$  de GST-JNK3 o GST-JNK2 recombinante preactivado con 1  $\mu\text{g}$  GST-c-Jun recombinante biotinilado y  $^{33}\gamma\text{-ATP}$  2  $\mu\text{M}$  (2 nCi/ $\mu\text{l}$ ), en presencia o ausencia de los compuestos según la fórmula I y en un volumen de reacción de 50  $\mu\text{l}$  que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 8,0;  $\text{MgCl}_2$  10 mM; ditioneitol 1 mM y  $\text{NaVO}_4$  100  $\mu\text{M}$ . La incubación se realiza durante 120 min a t.a. y se detiene con la adición de 200  $\mu\text{l}$  de una solución que contiene 250  $\mu\text{g}$  de perlas de SPA recubiertas de estreptavidina (Amersham, Inc.)\*, EDTA 5 mM, Tritón X-100 al 0,1% y ATP 50  $\mu\text{M}$ , en tampón fosfato salino.

15 Tras la incubación durante 60 minutos a t.a., las perlas se sedimentan mediante centrifugación a 1.500 x g durante 5 minutos, se resuspenden en 200  $\mu\text{l}$  de PBS que contenía EDTA 5 mM, Tritón X-100 al 0,1% y ATP 50  $\mu\text{M}$  y la radiactividad se mide en un contador de centelleo  $\beta$  tras la sedimentación de las perlas como se ha descrito anteriormente. Sustituyendo GST-c Jun biotinilado por GST- $_{1}\text{ATF}_2$  biotinilado o proteína básica de mielina biotinilada, este ensayo también puede usarse para medir la inhibición de las quinasas p38 y ERK MAP preactivadas, respectivamente.

<i>Nº de ejemplo</i>	<i>JNK3 IC<sub>50</sub> (<math>\mu\text{M}</math>)</i>	<i>JNK2 IC<sub>50</sub> (<math>\mu\text{M}</math>)</i>
1	< 0,6	nd
63	< 0,6	< 0,6
70	< 0,6	< 0,6
132	< 0,6	nd
155	< 0,6	< 0,6
176	< 0,6	< 0,6
195	< 0,6	< 0,6

20 Los valores indicados con respecto a JNK2 y 3 hacen referencia al  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ), es decir, la cantidad necesaria para conseguir la inhibición del 50% de JNK3 y JNK2.

Los compuestos probados según la fórmula I muestran una inhibición ( $\text{IC}_{50}$ ) con respecto a JNK3 de menos de 0,4  $\mu\text{M}$ , más preferido, igual o menor de 0,2  $\mu\text{M}$ .

25 Los compuestos probados según la fórmula I muestran una inhibición ( $\text{IC}_{50}$ ) con respecto a JNK3 de menos de 0,2  $\mu\text{M}$ , más preferido, igual o menor de 0,02  $\mu\text{M}$ .

Los compuestos de los ejemplos 1, 63, 86 y 198 muestran una inhibición ( $\text{IC}_{50}$ ) con respecto a JNK1 de entre 0,1 y 0,7  $\mu\text{M}$ .

Cultivo de neuronas simpáticas y ensayo de supervivencia

30 *La capacidad de los compuestos según la fórmula I para aumentar la tasa de supervivencia de las células neuronales en la que se había inducido muerte celular se ensayó usando el siguiente protocolo.*

35 Las neuronas simpáticas de los ganglios cervicales superiores (GCS) de ratas recién nacidas (p4) se disocian en dispa, se colocan en placas a una densidad de  $10^4$  células/ $\text{m}^2$  en placas para MTT de 48 pocillos recubiertas con colágeno de cola de rata y se cultivan en medio Leibowitz que contiene suero

- de rata al 5%, 0,75 µg/ml de NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianápolis, IN) y arabinosina 10<sup>5</sup> M. La muerte celular se induce 4 días después de su disposición en placas mediante la exposición del cultivo a un medio que contiene 10 µg/ml de anticuerpo anti NGF (Boehringer Mannheim Corp., Indianápolis, IN) y sin NGF o arabinosina, en presencia o ausencia de inhibidores de sulfonamida. Veinticuatro horas después de la inducción de la muerte celular, se lleva a cabo la determinación de la viabilidad celular mediante la incubación del cultivo durante 1 hora, a 37°C en 0,5 mg/ml de bromuro de 3-(4,5,-dimetiltiazol-2-il)2,5 difenil tetrazolio (MTT). Tras la incubación en MTT las células se resuspenden en DMSO, se transfirieren a una placa para MTT de 96 pocillos y se evalúa la viabilidad celular midiendo la densidad óptica a 590 nm.
- 10 Los resultados de este ensayo con diversos compuestos de prueba muestran que los compuestos de fórmula I rescatan a las neuronas de la muerte celular (% de neuronas vivas entre el 10 y el 80%).
- El ensayo anterior con el compuesto de prueba (63) muestra una tasa de rescate del 35% de células GCS a 3 µM.
- Ensayo de liberación de IL-2:
- 15 *La capacidad de los compuestos según la fórmula I para modular la respuesta inflamatoria inhibiendo la liberación de IL-2 se analizó usando el siguiente protocolo.*
- La activación de la vía de JNK desencadena la producción de citoquinas inflamatorias como IL-2. JNK puede activarse mediante estímulos externos, como PMA e ionomicina, y la producción de IL-2 puede medirse mediante un ensayo de tipo ELISA para IL-2. Las mediciones comparativas con y sin los compuestos de la invención según el siguiente protocolo miden la capacidad de los compuestos para prevenir la liberación de IL-2 mediada por el estrés.
- 20 Se cultivaron células Jurkat, una línea celular de leucemia de células T humana (American Type Culture Collection N.º TIB 152) en medio RPMI 1640 (Gibco, BRL) suplementado con el 10% de suero de ternera fetal activado por calor (STF), glutamina y Penstrep. La suspensión celular en el medio se diluye hasta obtener 2x10<sup>6</sup> células/ml. Las células se dispusieron en placas (2x10<sup>5</sup> células/pocillos) en una placa de 96 pocillos que contiene concentraciones diferentes del compuesto de prueba según la fórmula I (concentración final de los compuestos de 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 µM). Esta mezcla se incubó 30 minutos a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> humidificada. A continuación, las células se tratan con 10 µl de PMA (acetato-12 de forbolmiristato-13) + ionomicina (0,1 µM y 1 µM de concentración final) en todos los pocillos excepto en el control negativo. En los pocillos sin compuestos se añaden 10 µl de RPMI con DMSO al 2% (=0,1% final). Las células se incuban durante 24 horas a 37°C y, a continuación, se recoge en sobrenadante (congelar a -20°C si no se va a utilizar el mismo día) antes de realizar el ensayo de ELISA para IL-2 con el sobrenadante.
- 30 Ensayo de tipo ELISA de IL-2:
- 35 La liberación de IL-2 al medio por las células Jurkat estimuladas con (PMA+ionomicina), en presencia o ausencia de los compuestos de prueba puede analizarse mediante ELISA siguiendo el procedimiento descrito a continuación.
- Se usa un anticuerpo monoclonal anti-IL-2 humana (MAB602) (captura), anticuerpo anti-IL-2 humana biotinilado (BAF202) (detección) e IL-2 humana recombinante (202-IL-010) (patrón) de R&D Systems.
- 40 Preparación de las placas
- Se transfieren 100 µl de anticuerpo de captura diluido en PBS a 5 µg/ml (PBS-Tween al 0,05%) a una placa de ELISA de 96 pocillos y se incubó durante toda la noche a temperatura ambiente.
- Cada pocillo se aspira y lava 3 veces con tampón de lavado (PBS-Tween 0,05%). Después del último lavado, las placas se humedecen.
- 45 Procedimiento del ensayo
1. Se añaden 100 µl de muestra o patrón (2.000, 1.000, 500, 250, 125, 62,5 y 31,25 pg/ml) y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente.
  2. Se lava 3 veces.

## ES 2 438 185 T3

3. Se añaden 100 µl de anticuerpo anti-IL-2 humana biotinilado a 12,5 ng/ml y se incuba a temperatura ambiente durante 2 horas.
4. Se lava 3 veces.
5. Se añaden 100 µl de estreptavidina-HRP (Zymed, N.º de catálogo 43-4323) a 1:10.000 y se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Se lava 3 veces.
7. Se añaden 100 µl de solución sustrato (ácido cítrico/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1:1) + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1:2.000 + OPD) y se incuba durante 20-30 minutos a temperatura ambiente.
8. Se añaden a cada pocillo 50 µl de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 20%).
10. 9. Se mide la densidad óptica usando un lector de placas de microtitulación fijado a 450 nm con corrección a 570 nm.

Los resultados de este ensayo muestran que diversos compuestos de prueba disminuyen la producción de IL-2 en más del 30% a 3 µM.

15. Por ejemplo, en este ensayo los compuestos (1), (64) y (68) muestran un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 800 nM.

Ensayo de c-Jun como indicador

La fosforilación del factor de transcripción c-jun por JNK en la vía de transducción de señales de la MAP quinasa puede seguirse mediante un sistema trans-indicador como el sistema comercial PathDetect® (32).

20. A continuación puede evaluarse la inhibición de la fosforilación por compuestos según la fórmula I.

25. El sistema trans-indicador permite seguir, mediante la actividad luciferasa, el estado de activación de una proteína trans-activadora de fusión. La proteína trans-activadora consta del dominio de activación del factor de transcripción de interés (c-jun) fusionado con un activador transcripcional de levadura, el dominio de unión a ADN GAL4 (dbd). El dbd GAL4 presenta la ventaja de que no puede unirse a ninguno de los factores de transcripción de mamíferos conocidos y, por tanto, el fondo del ensayo es muy bajo.

En el presente caso se usaron las líneas celulares Hela c-Jun con indicador luciferasa (HLR-c-Jun) que expresan de forma constitutiva GAL4-cJun.

30. Se insertó el gen de MEKK-1 que es una MAPKKK que desencadena la activación de JNK. La expresión de MEKK-1 natural es suficiente para la activación de JNK (33).

Una vez que JNK se activa puede inducir la fosforilación del dominio c-jun de la proteína trans-activadora de fusión (GAL4dbd-cJun) que forma un dímero. A continuación, el dímero es capaz de unirse a una secuencia de activación antes del extremo 5' de GAL4 (GAL4 UAS, por sus siglas en inglés) del indicador lo que activa la expresión de la luciferasa.

35. La expresión de la luciferasa se detecta mediante luminiscencia usando un ensayo sencillo como el Dual-Luciferase® Reporter Assay System (34) en el que se usa renilla como «indicador control».

La inhibición de JNK se observa como una disminución en la expresión de la luciferasa y se detecta mediante una disminución de la luminiscencia.

Cultivo celular

40. Las células HLR-c-Jun se cultivan en medio DMEM con alto contenido en glucosa suplementado con STF al 10% (Sigma), glutamina 2 mM (Gibco), P/S, 100 µg/ml de higromicina b y 250 µg/ml de G418.

Preparación del cultivo celular

Bancos de células

## ES 2 438 185 T3

Las células se conservaron congeladas en criotubos dentro de nitrógeno líquido, en volúmenes de 1,8 ml de suspensión celular en medio de cultivo que contenía dimetilsulfóxido al 10%.

### Descongelación del cultivo celular

- 5 Cuando es necesario, los viales congelados se descongelan rápidamente a 37°C en un baño de agua agitando suavemente hasta que estén a medio descongelar. A continuación, se añade la suspensión celular a 10 ml de medio de cultivo y después se centrifuga durante 5 minutos a 1.200 rpm. El sobrenadante se elimina y el sedimento de células se reconstituye en el medio. Los matraces de cultivo se incuban a 37°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%.

### Pase de las células

- 10 Las células se subcultivan en serie (pases) cuando se obtienen monocapas con una confluencia del 80%.

El medio de cada matraz de cultivo se retira y la monocapa se lava con 10-15 ml de solución de tampón fosfato (PBS).

- 15 Se añade a la monocapa una solución de tripsina-EDTA, se incuba a 37°C y se golpea suavemente a intervalos para desprender las células. El despegado y disgregación completos de la monocapa se confirman mediante examen al microscopio. A continuación las células se resuspenden en 10 ml de medio completo y se centrifugan durante 5 min a 1.200 rpm.

Se descarta el sobrenadante, las células se resuspenden en medio de cultivo y se diluyen 1/5 en matraces de cultivo de 175 cm<sup>2</sup>.

- 20 Mañana del día 0

### Preparación de las células para las transfecciones

Las células de cultivos próximos a la confluencia se despegan y disgregan mediante el tratamiento con tripsina descrito anteriormente.

Las células se resuspenden en medio de cultivo y se hace un recuento.

- 25 La suspensión celular se diluye con medio para obtener aproximadamente 3,5×10<sup>6</sup> células/ml y se coloca 1ml µl de la suspensión celular en placas de cultivo de 2 10 cm con 9 ml de medio de cultivo.

Las placas se incuban a 37°C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5% en aire.

### Noche del día 0

#### Transfecciones

- 30 Control: 0,2 µg de pTK renilla, 5,8 µg de pBluescript KS, 500 µl de OPTIMEM (GIBCO), 18 µl de Fugene 6.

Inducida: 0,1 µg de pMEKK1, 0,2 µg de pTK renilla, 5,7 µg de pBluescript KS, 500 µl de OPTIMEM (GIBCO), 18 µl de Fugene 6, 30 min a t.a.

- 35 La mezcla de transfección se añade a las células dispuestas en las placas. Las placas se incuban durante toda la noche a 37°C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5% en aire.

### Día 1

Se prepara una placa de 96 pocillos (100 µl de medio de cultivo por pocillo).

Control negativo (vehículo): se añaden 2 µl de DMSO a los 100 µl (por triplicado).

- 40 Se añaden 2 µl de diluciones madre del compuesto según la fórmula I (3, 1 y 0,1 mM en DMSO al 100%) a los 100 µl (por triplicado).

Las células transfectadas se tratan con tripsina y se resuspenden en 12 ml de medio de cultivo.

## ES 2 438 185 T3

Se añaden 100 µl de la dilución a cada una de las placas de 96 pocillos.

La placa se incuba durante toda la noche a 37°C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5% en aire.

Día 2

Procedimiento de ensayo: Dual-Luciferase ® Reporter Assay System (34)

- 5 Se retira el medio de la placa y las células se lavan dos veces con 100 µl de PBS. Se aplica el reactivo de lisis (tampón de lisis pasiva, TLP). Se dispensan en cada pocillo de cultivo 5 µl de TLP 1X. Las placas de cultivo se colocan en una plataforma oscilante o en un agitador orbital con balanceo/agitación suave para asegurarse de que la monocapa de células se cubre por completo con TLP 1X. Las placas de cultivo se agitan a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se transfieren 20 µl del lisado a una placa blanca opaca de 96 pocillos. Se registra la lectura del luminómetro.

- Se inyectan 50 µl de reactivo de ensayo de luciferasa II y las lecturas se registran a los 5 y 10 minutos.

Se inyectan 50 µl de reactivo Stop & Glo ® y las lecturas se registran a los 5 y 10 minutos.

A continuación se mide la luminiscencia relativa: URL de luciferasa/URL de renilla.

- 15 El resultado de este ensayo muestra que diversos compuestos de prueba inhiben más del 20% de la actividad de JNK a 10 µM.

Por ejemplo, los compuestos (1), (10), (11) o (117) muestran en este ensayo un valor de IC<sub>50</sub> de menos de 0,7 µM.

Shock endotóxico inducido por LPS en ratones

- 20 La capacidad de los inhibidores de JNK descritos en la fórmula I para reducir significativamente el nivel de citoquinas inflamatorias inducidas por la exposición a LPS se evaluó usando el siguiente protocolo:

Las endotoxinas son los lipopolisacáridos (LPS) constituyentes de la membrana externa de bacterias Gram negativas. Se ha encontrado que la respuesta a LPS supone la activación de diferentes poblaciones celulares y lleva a la expresión de diversas citoquinas inflamatorias que incluyen factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interferón gamma (IFN-γ).

25

Puesto que se sabe que LPS estimula la activación de diversas rutas de MAP quinasa, incluyendo JNK (35), puede probarse la capacidad de los inhibidores de JNK después de activar la ruta de señalización de JNK mediante una exposición a LPS.

- 30 La actividad como inhibidores de JNK de los compuestos de la fórmula puede evaluarse tras la exposición a LPS usando el siguiente protocolo:

Se inyecta LPS (*S. abortus*- Galanos Lab.) (200 µg/kg, i.v.) a ratones macho C57BL/6 para inducir un choque endotóxico. Los compuestos según la fórmula I (0,1, 1 y 10 mg/kg) o NaCl (200 µM) se inyectaron por vía intravenosa (10 ml/kg) 15 min antes de la exposición a LPS. Se obtuvo sangre heparinizada del seno orbital en diferentes puntos temporales tras la exposición a LPS y la sangre se centrifugó a 9.000 rpm durante 10 min a 4°C para recoger el sobrenadante. La determinación de la producción de citoquinas como TNF-α e IFN-γ por el ratón que se realiza con un kit de ELISA como Duoser® DY410 para TNF-α y DY485 para IFN-γ. Pueden usarse otros ensayos ELISA como se describe en (36).

35

Por tanto, el compuesto del ejemplo (63) muestra una inhibición de la producción de IFN-γ del 65% a 1 mg/kg e inhibición del 40% de LA producción de TNF-α a 10 mg/kg.

- 40 Isquemia global en jerbos

La capacidad de los inhibidores de JNK descritos en la fórmula I para proteger de la muerte celular durante un ictus se evaluó utilizando el siguiente protocolo:

La oclusión carotídea bilateral en jerbos es un modelo animal de ictus isquémico bien descrito y supone técnicas quirúrgicas relativamente sencillas.

5 La degeneración neuronal en el hipocampo se desarrolla en varios días y a menudo se denomina «muerte neuronal retardada». Además, es obvia la neurodegeneración observada y puede cuantificarse fácilmente (37). Asimismo, la histopatología observada en el jerbo es similar a la observada en la región CA1 del hipocampo del cerebro humano tras una parada cardíaca. Pueden incluso realizarse observaciones de comportamiento, como pruebas de memoria, en el caso de los jerbos. Este tipo de pruebas para apreciar el grado de recuperación no son fáciles de realizar en otros modelos como en rata que tienen capacidades de aprendizaje mucho peores (38).

El efecto neuroprotector según la fórmula I para proteger puede evaluarse usando el modelo de isquemia general en jerbo con el siguiente protocolo:

10 1- MÉTODO

\* Cirugía

- Anestesia con isoflurano (0,5-4%).
- Se liberan las arterias carótidas normales (derecha e izquierda) del tejido.
- Oclusión de las arterias usando micropinzas Bulldog durante 5 min.

15 - Retirada de las pinzas (reperfusión).

- Establación de los animales bajo una lámpara de calor hasta que se despierten.
- Establación de los animales en el animalario en jaulas individuales.

\* Sacrificio de los animales

- 7 días después de la isquemia (decapitación o sobredosis de pentobarbital).

20 - Obtención de muestras del cerebro.

\* Parámetros histológicos

- Congelación del cerebro en isopentano (-20°C)
- Cortes del hipocampo usando un criomicrotomo (20 µm).
- Tinción con el método de violeta de cresilo.

25 - Evaluación de las lesiones (en subcampos CA1/CA2 del hipocampo) mediante una puntuación Gerhard y Boast modificada (39).

2 - TRATAMIENTO

- Administración del compuesto según la fórmula I o del vehículo: 15 min., 24 horas y 48 horas después de la perfusión (5-10 min después de la recuperación de la anestesia).

30 - Protocolo convencional.

50 animales: 5 grupos de 8 (grupo A: control, grupos B-D: compuesto de prueba a 3 dosis y grupo E: compuesto de referencia (ácido orótico 3x300 mg/kg, i.p.).

Por tanto, el compuesto del ejemplo (68) muestra una inhibición de la isquemia general del 64% (% de inhibición de la lesión total) a 80 mg/kg.

35 Solubilidad de los compuestos de fórmula (I)

Se ha analizado la solubilidad de los compuestos en agua a un pH de 7,4 a temperatura ambiente. En general, la solubilidad de los compuestos de fórmula (I) está en un intervalo de al menos 50 µg/ml de solvente, más preferiblemente de al menos 100 µg/ml de solvente. Por ejemplo, los compuestos (63), (163) y (198) muestran una solubilidad en agua de al menos 200 µg/ml de solvente.

## Bibliografia:

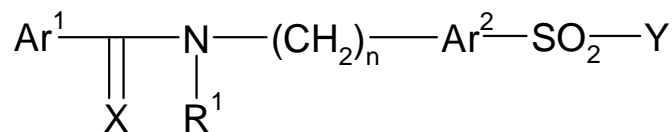
1. Davis, Roger J., Signal Transduction by the JNK Group of MAP Kinases. *Cell*, 2000, 103: 239-252.
- 5 2. Chen, Yi-Rong e Tan, Tse-Hua. The c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptotic signaling. *International Journal of Oncology*, 2000,16: 651-662
3. Ip, YT. e Davis RJ, Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK) from c-Jun N-terminal kinase (JNK) from inflammation to development *Curr Opin Cell Biol* 1998,10:205-219.
4. Leppä, S. e Bohmann D., Diverse functions of JNK signalling and c-Jun in stress response and apoptosis, *Oncogene* 1999, 18(45):6158-6162.
- 10 5. Minden, A. e Karin M.. Regulation and function if the JNK subgroup of MAP kinases. *Biochim Biophys Acta* 1997,1333:F85-F104.
6. Whitmarsh, A.J., e Davis. R.J. Transcription factor AP-1: regulation by mitogen activated protein kinases signal transduction pathways. *J. Mol, Med.* 1996, 77, 2360-2371.
7. Gupta, S. *et al.*, Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with trans-
- 15 cription factors. *The EMBO Journal*, 1996, 158(11): 2760-2770.
8. Derek D. *et al.*, Absence of excitotoxicity- induced apoptosis in the hippocampus of mice lacking the Jnk3 gene. *Nature* 1997, 389:865-876.
9. Martin, Loel H. *et al.*, Developmental expression in the mouse nervous system of the p49<sup>3F12</sup> SAP kinase. *Molecular Brain Research*, 1996, 35: 47-57.
- 20 10. Kumagae, Y. *et al.*, Human c-Jun N-terminal kinase expression and activation in the nervous system, *Molecular Brain Research* 1999, 67: 10-17
11. Dumitru, Calin D. *et al.*, TNF-alpha induction by LPS is regulated posttranscriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway. *Cell* 2000, 103:1071-1083.
12. Han, Z. *et al.*, C-Jun N-terminal kinase is required for metalloproteinase expression and joint destruction in inflammatory arthritis. *The Journal of Clinical Investigation* 2001, 108 (1):73-81.
- 25 13. Nishina, H., *et al.*, Impaired CD28-mediated interleukin 2 production and proliferation in stress kinase SAPK/ERK1 kinase (SEK1)/mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4)-deficient T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine* 1997, 186(6): 941-953.
14. Kempiak, Stephan J. *et al.*, The Jun Kinase Cascade is responsible for activating the CD28 Response element of the IL-2 Promoter: proof of cross-talk with the IKB Kinase Cascade, *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 3176-3187.
- 30 15. De la Monte, S. M. *et al.*, Oxygen free radical injury is sufficient to cause some Alzheimer-type molecular abnormalities in human CNS neuronal cells. *J. Alzheimer's Dis.* 2000, 2(3-4): 261-281.
16. Zhu,X, Activation and redistribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 2001, 76: 435-441
- 35 17. Force, T. *et al.*, Stress-Activated Protein Kinases in cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 1996, 78:947-953.
18. Kim, S. *et al.*, Angiotensin blockade inhibits activation of mitogen-activated Protein Kinases in Rat balloon-injured artery. *Circulation* 1998, 97:1731-1737.
- 40 19. Xu, Q. *et al.*, Acute Hypertension Activates Mitogen-activated Protein Kinases in Arterial Wall. *The Journal of Clinical Investigation* 1996, 97 (2):508-514 .
20. Bogoyevitch, M.A. *et al.*, Stimulation of the stress-activated mitogen-activated protein kinase sub-families in perfused heart. *Circulation Research.* 1996, 79:162- 173.

21. Pombo, CM. *et al.*, The stress-activated protein kinases are major c-Jun amino-terminal kinases activated by ischemia and reperfusion, *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (42): 26546-26551.
22. Onishi, I. *et al.*, Activation of c-Jun N-terminal kinase during ischemia and reperfusion in mouse liver, *FEBS Letters* 1997, 420: 201-204
- 5 23. Safirstein, R., Renal stress response and acute renal failure *Adv. Ren. Replace Ther.* 1997, 4 (2 Supl 1): 38-42.
24. Butterfield, L. *et al.*, C-Jun NH2-terminal kinase regulation of the apoptotic response of small cell lung cancer cells to ultraviolet. *The Journal of Biological Chemistry* 1997, 272 (15): 10110-10116.
- 10 25. Hu, M. *et al.*, JNK1, JNK2 and JNK3 are p53 N-terminal serine 34 kinases, *Oncogene* 1997, 15: 2277-2287.
26. Xu, X. *et al.*, Constitutively activated JNK is associated with HTLV-1 mediated tumorigenesis, *Oncogene* 1996, 13: 135-142.
27. Chen YR e Tan TH, The c-Jun N-terminal kinase pathway and apoptotic signaling, *Int. J. Oncol.* 2000, 16(4):651-62.
- 15 28. Harding, T.C. *et al.*, Inhibition of JNK by overexpression of the JNK binding domain of JIP-1 prevents apoptosis in sympathetic neurons, *The Journal Of Biological Chemistry* 2001, 276(7):4531-4534.
29. Gennaro, A.R. *et al.*, Remington's Pharmaceutical Sciences. 18th ed. Easton: The Mack Publishing Company, 1995.
- 20 30. Green TW e Wuts PG, 1999, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Ed.
31. Abdel-Magid AF *et al.*, Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures, *Journal of Organic Chemistry* 1996, 61, 3849-62.
- 25 32. Xu, L. *et al.*, Assess the in-vivo activation of signal transduction pathways with Pathdetect ® reporting systems, *Strategies* 2001, 14 (1): 17-19.
33. Xu, S. *et al.*, Cloning of rat MEK kinase 1 cDNA reveals an endogenous membrane-associated 195-kDa protein with a large regulatory domain, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93:5291-5295.
34. Patent Number US 5,744,320; Promega Corporation; 28 de abril, 1998
- 30 35. Guha, M. e Mackman, N., LPS induction of gene expression in human monocytes, *Cellular Signaling* 2001, 13: 85-94 .
36. Fomsgaard, A. *et al.*, Quantification and biological activities of native tumour necrosis factor from LPS-stimulated human monocytes, *APMIS* 1990, 98(6): 529-34.
37. Hunter J.L. *et al.*, Animal models of acute ischaemic stroke: can they predict clinically successful neuroprotective drugs? *TIPS* 1995, 16:123-128.
- 35 38. Block, F., Global Ischemia And Behavioural Deficits, *Progress in Neurobiology* 1999, 58:279-295.
39. Gerhard SC e Boast CA, *Behavioral Neuroscience* 1988,102: 301-303.
40. Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Soc.*, 1983,48, 4155.



## REIVINDICACIONES

1. Derivados de sulfonamida según la fórmula I



I

5 con sus isómeros geométricos, en una forma ópticamente activa como enantiómeros, diastereómeros, así como en forma de racematos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto o consistente en fenilo, tienilo, furanilo, pirrol, piridilo, opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, nitro, sulfonilo, sulfoxi, aciloxi, tioalcoxi C<sub>1-6</sub>.

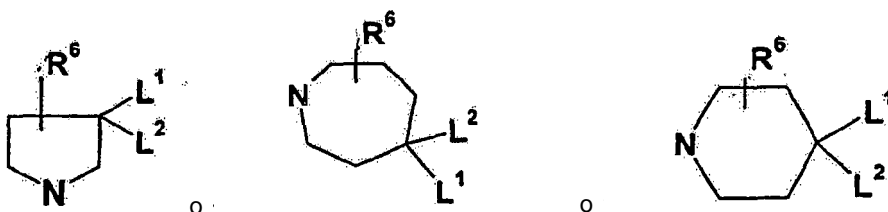
10

X es O o S;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, o R<sup>1</sup> forma un anillo de 5-6 átomos saturado o insaturado con Ar<sup>1</sup>;

n es un número entero de 0 a 5;

15 Y es pirrolidona, un azepano o un resto piperidina de la fórmula siguiente



donde R<sup>6</sup> es H, L<sup>2</sup> es H, L<sup>1</sup> es -NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>; donde al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> no es un hidrógeno, sino un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por alquilo C<sub>4-18</sub>, alquilo C<sub>1-14</sub> sustituido con un cicloalquilo, biciclo o tricicloalquilo C<sub>3-12</sub> lineal o ramificado y donde dicha cadena alquilo puede contener 1-3 átomos de O o S.

20

2. Un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por fenilo, tienilo, furilo, pirrolo, piridilo, opcionalmente sustituidos por alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfonilo o tioalcoxi C<sub>1-6</sub>.

25

3. Un derivado de sulfonamida según la reivindicación 2, en el que Ar<sup>1</sup> es un fenilo.

4. Un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Ar<sup>2</sup> es un grupo tienilo o furanilo.

5. Un derivado de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Ar<sup>1</sup> se selecciona entre un halogenofenilo, nitrofenilo, hidroxifenilo, alcóxifenilo, piridilo, 3,4-dihidroxifenilo, tioxo-dihidropiridina o su tautómero, pirazol y X es O, R<sup>1</sup> es hidrógeno, n es 1 y Ar<sup>2</sup> es tienilo o furanilo.

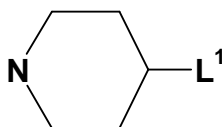
30

6. Un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que n es 1.

7. Un derivado de sulfonamida según la reivindicación 7, en el que L<sup>1</sup> es -NHR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>4-12</sub> lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C<sub>6-12</sub>, opcionalmente sustituido con un grupo ciclohexilo.

35

8. Derivados de sulfonamida según la reivindicación 8, en los que Y es un grupo piperidina.



L<sup>1</sup> es -NHR<sup>3</sup>, donde R<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>6-12</sub> lineal o ramificado, preferiblemente un alquilo C<sub>8-12</sub>.

9. Un derivado de sulfonamida según una cualquier de las reivindicaciones precedentes seleccionado entre el siguiente grupo:

- 5
- 4-cloro-N-([5-([4-(heptilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(pentilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(dodecilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 10
- 4-cloro-N-([5-([4-[(2-ciclohexiletíl)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(ciclohexilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- N-([5-([4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(2-propoxietil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 15
- N-([5-([4-[(1-adamantilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-[(2-etilhexil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-([5-([4-(octilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- N-([5-([4-(heptilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-(octilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- 20
- 3-metoxi-N-([5-([4-(pentilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- N-([5-([4-(butilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-(dodecilamino)piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(2-ciclohexiletíl)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 25
- N-([5-([4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-([5-([4-[(2-propoxietil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]benzamida
- N-([5-([4-[(1-adamantilmetil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-([5-([4-[(3,3-dietoxipropil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 30
- N-([5-([4-[(2-etilhexil)amino]piperidin-1-il]sulfonil)tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida

## ES 2 438 185 T3

- N-[(5-[[4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- N-[(5-[[4-(heptilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-[(5-[[4-(octilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 3-metoxi-N-[(5-[[4-(pentilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 5 N-[(5-[[4-(butilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- N-[(5-[[4-(dodecilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[4-[(2-ciclohexilet)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[(5-[[4-[(1R)-1-ciclohexilet]amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 10 3-metoxi-N-[[5-[[4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- N-[[5-[[4-[(ciclohexilmetil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[4-[(1-adamantilmetil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[4-(heptilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 15 4-cloro-N-[(5-[[4-(octilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[4-(pentilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- N-[(5-[[4-(butilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[4-(dodecilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-ciclohexilet)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- 20 N-[[5-[[4-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-propoxietil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-[[5-[[4-[(2-etilhexil)amino]azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[4-(hexilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- N-[(5-[[4-(hexilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- 25 3-metoxi-N-[(5-[[4-(nonilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 3-metoxi-N-[(5-[[4-(decilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[4-(propilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]benzamida
- N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 30 3-metoxi-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida

- N-[(5-[[3-(dodecilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[3-[(2-ciclohexiletil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[3-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 5 N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 3-metoxi-N-[[5-[[3-[(2-propoxietil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- N-[[5-[[3-[(ciclohexilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[3-[(1-adamantilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-3-metoxibenzamida
- 10 N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[3-(heptilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[3-(hexilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- N-[(5-[[3-(butilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-4-clorobenzamida
- 15 4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-ciclohexiletil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- N-[[5-[[3-[(1R,2R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- N-[[5-[[3-[(1-adamantilmetil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-[[5-[[3-[(2-etilhexil)amino]pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[3-(octilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 20 N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida
- N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-hidroxibenzamida
- N-[(5-[[4-(hexilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-tioxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida
- N-[(5-[[4-(butilamino)-1-piperidinil]sulfonil]-2-tienil)metil]-2-oxo-1,2-dihidro-3-piridincarboxamida
- N-[(4-cloro-5-[[4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]-3-metoxibenzamida
- 25 4-cloro-N-[(5-[[4-(hexilamino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 3-metoxi-N-[(5-[[4-(hexilamino)azepan-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- N-[[5-[[4-(butil(hexil)amino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]-4-clorobenzamida
- 4-cloro-N-[[5-[[4-(hexil(metil)amino)piperidin-1-il]sulfonil]tien-2-il]metil]benzamida
- 4-cloro-N-[(5-[[3-(pentilamino)pirrolidin-1-il]sulfonil]tien-2-il)metil]benzamida
- 30 **10.** Un derivado de sulfonamida según cualquier de las reivindicaciones precedentes para su uso como medicamento.
- 11.** Uso de un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neuronal seleccionada entre epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades

5 retinianas, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, traumatismo craneal e isquemia, una enfermedad autoinmune seleccionada entre enfermedad intestinal inflamatoria (EII), artritis reumatoide, asma, choque séptico y rechazo de trasplante, un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, colorrectal, pancreático, de ovario, de próstata, de testículo, hepático, renal o de pulmón, una enfermedad cardiovascular como ictus, arteriosclerosis, infarto de miocardio, lesión por reperfusión miocárdica y una afección isquémica como lesiones por reperfusión cardíaca, renal, de riñón y cerebral, insuficiencia renal.

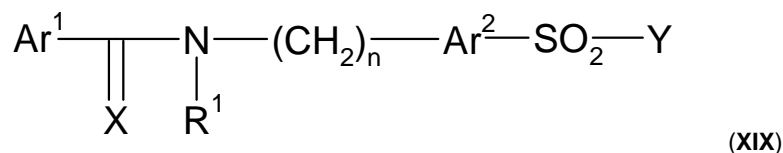
12. Uso de un derivado de sulfonamida según la reivindicación 11 para la modulación de la ruta de JNK.

10 13. Uso según la reivindicación 12 para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la expresión o actividad anómala de JNK.

14. Uso según la reivindicación 13 para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la expresión o actividad anómala de JNK2 y/o JNK3.

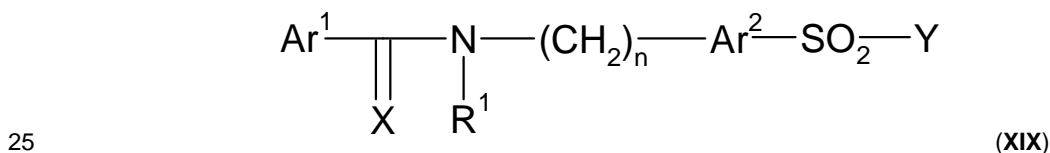
15 15. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Proceso para la preparación de un derivado de sulfonamida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que una sulfonamida de fórmula (XIX)



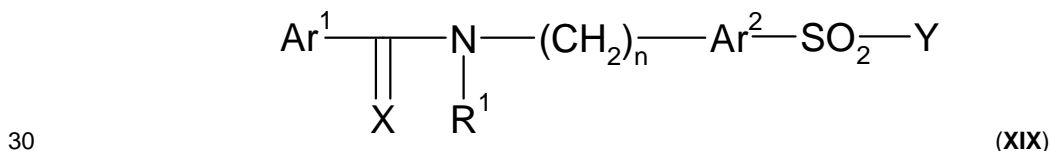
20 donde Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se ha definido anteriormente e Y es una pirrolidin-3-ona o una piperidin-4-ona, se somete a una aminación reductora usando una amina H<sub>2</sub>N-R<sup>3</sup>, siendo R<sup>3</sup> como se ha definido anteriormente.

17. Proceso para la preparación de un derivado de sulfonamida según cualquier de las reivindicaciones 1 a 9, en el que una sulfonamida de fórmula (XIX)



donde Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup>, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y n son como se ha definido anteriormente e Y es una pirrolidin-3-amina o una piperidin-4-amina, reacciona con un aldehído R<sup>3</sup>-CHO de fórmula (Xa) siendo R<sup>3</sup> como se ha definido anteriormente.

18. Compuestos sulfonamida de fórmula (XIX)



donde

Ar<sup>1</sup> y Ar<sup>2</sup> son como se define anteriormente

X es O o S;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

## ES 2 438 185 T3

n es un número entero de 0 a 5 e

Y es una pirrolidin-3-ona, una piperidin-4-ona, una pirrolidin-3-amino o una piperidin-4-amina.