

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 511**

51 Int. Cl.:

C07C 311/20 (2006.01)
C07C 311/28 (2006.01)
C07D 213/52 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/30 (2006.01)
C07D 295/135 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09785121 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2344449**

54 Título: **Compuestos de aril-fenil-sulfonamido-cicloalquilo y su uso**

30 Prioridad:

19.09.2008 US 98271 P
19.09.2008 GB 0817207

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.08.2015

73 Titular/es:

PIMCO 2664 LIMITED (100.0%)
24 Cornhill
London EC3V 3ND, GB

72 Inventor/es:

GREIG, IAIN ROBERT;
SHERIDAN, ROSE MARY;
FISHER, RAYMOND;
TOZER, MATTHEW JOHN;
CLASE, JUHA ANDREW;
SMITH, ANDREW;
TUFFNELL, ANDREW ROBERT y
VAN 'T HOF, ROBERT JURGEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 544 511 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

Compuestos de aril-fenil-sulfonamido-cicloalquilo y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere, en general, al campo de los compuestos terapéuticos, y más específicamente, a ciertos compuestos de aril-fenil-sulfonamido-cicloalquilo (denominados colectivamente en el presente documento "compuestos APSAC"). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos y dichas composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, en el tratamiento, por ejemplo, de la inflamación y/o de la destrucción de las articulaciones y/o de la pérdida ósea; de trastornos mediados por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune; de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares; de trastornos asociados con la pérdida ósea, tales como la pérdida ósea asociada con la actividad excesiva de los osteoclastos en la artritis reumatoide osteoporosis, enfermedad ósea asociada con el cáncer, la enfermedad de Paget y similares, etc.; y del cáncer, tal como una neoplasia maligna hematológica, un tumor sólido, etc.

20 **Antecedentes**

En el presente documento, se cita una serie de patentes y publicaciones con el fin de describir y desvelar de manera más completa el estado de la técnica a la que pertenece la invención.

25 A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto indique lo contrario, se entenderá que el término "comprender", y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros o de etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa ni grupo de números enteros o de etapas.

30 Cabe señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales portadores, y similares.

35 Normalmente, en el presente documento, los intervalos se expresan de "aproximadamente" un determinado valor y/o a "aproximadamente" otro determinado valor. Cuando se expresa dicho intervalo otra realización incluye de un determinado valor y/o al otro determinado valor. Del mismo modo, cuando los valores se expresan como aproximaciones mediante el uso del modificador "aproximadamente", se entenderá que el valor en particular forma otra realización.

40 La presente divulgación incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No se admite que la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o pertinente para la presente invención reivindicada, ni que ninguna publicación a la que se haga referencia específica o implícitamente sea la técnica anterior.

45 **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación dolorosa, rigidez, pérdida de movimiento, y destrucción de cartílago y de hueso. La AR se caracteriza por una inflamación de la membrana sinovial de múltiples articulaciones, y afecta comúnmente a las articulaciones de la muñeca y de las manos, pudiendo afectar también a los codos, los hombros, las caderas, el cuello y las rodillas; la evidencia final de la AR es la destrucción de las articulaciones. La AR es una enfermedad común, que se calcula que afecta hasta al 1 % de los adultos del mundo desarrollado, teniendo las mujeres más del doble de probabilidad de ser afectadas, y tendiendo más del 30 % de los pacientes a volverse gravemente discapacitados en un plazo de 20 años (véase, por ejemplo, Feldmann *et al.*, 2006). La AR es una de las causas más importantes de discapacidad en el mundo occidental, y se asocia con una reducción significativa de la calidad de vida, así como, de no tratarse, con el aumento de la mortalidad. La enfermedad se puede presentar a cualquier edad, siendo las personas con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años las más comúnmente afectadas.

60 Todavía se desconoce la causa exacta de la AR, pero es altamente compleja y puede implicar la combinación de una serie de factores que conducen al desarrollo de autoanticuerpos, a la formación de complejos inmunes, a la producción de citocinas proinflamatorias, a la angiogénesis y, finalmente, a la pérdida ósea y de cartílago (véase, por ejemplo, Klareskog *et al.*, 2006; Ziff *et al.*, 1990; Weissmann *et al.*, 2006; Firestein *et al.*, 2005). Estos factores incluyen una respuesta inmune anómala causada por la reducción de la autotolerancia o un desencadenante biológico tal como la reacción a factores ambientales, a agentes infecciosos o a un estímulo hormonal (véase, por ejemplo, Klareskog *et al.*, 2006); los anticuerpos contra el fragmento Fc de IgG, conocido como factor reumatoide, están presentes en el 60-80 % de los adultos con AR (véase, por ejemplo, Weissmann *et al.*, 2006), pero se

desconoce si este factor es responsable de iniciar la cascada inflamatoria o se genera en una etapa posterior y propaga el proceso (véase, por ejemplo, Weissmann *et al.*, 2006); también hay una notable predisposición genética a la enfermedad, como se muestra por la presencia de anticuerpo HLA-DR4 en el 70 % de los pacientes (véase, por ejemplo, Klareskog *et al.*, 2006).

A nivel celular, el desarrollo de la artritis reumatoide generalmente comienza con la infiltración de los linfocitos T en la membrana sinovial que recubre la articulación afectada. Esto conduce a la activación de macrófagos, monocitos y fibroblastos sinoviales (véase, por ejemplo, Firestein, 1996) a través del contacto célula-célula y la liberación de varias citocinas, incluyendo TNF α e IL-1 (véase, por ejemplo, Feldmann, 1996). La activación de estas células conduce a la sobreproducción de varias citocinas proinflamatorias, de las cuales las más importantes son TNF α , IL-1 e IL-6 (véase, por ejemplo, Brennan *et al.*, 1996; McInnes *et al.*, 2005). Estas citocinas proinflamatorias desempeñan entonces un papel decisivo en la orquestación de varias cascadas de transducción de señales complejas, incluyendo las vías de NF κ B, MAPK y Jak/STAT (véase, por ejemplo, Firestein *et al.*, 1999) que conducen a la inducción de genes que codifican diversos productos que propagan la respuesta inflamatoria y también potencian la destrucción del tejido. Estos productos incluyen enzimas degradantes de tejido tales como colagenasas, metaloproteasas de la matriz, catepsinas y otros factores proinflamatorios tales como selectinas, integrinas, leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas y otras citocinas. Además, TNF α e IL-1 también inducen la expresión de RANKL.

RANKL es un factor esencial para la generación de osteoclastos (véase, por ejemplo, Tanaka *et al.*, 2003; Roodman, 2006) y la producción de RANKL regulada positivamente conduce a una mayor diferenciación de los osteoclastos y, finalmente, a la destrucción ósea (véase, por ejemplo, Tanaka *et al.*, 2003; Roodman, 2006). La respuesta inflamatoria conduce a la acumulación de muchos leucocitos y poblaciones de factores inmunes dentro de la articulación afectada y también a la hiperplasia de los sinoviocitos de tipo A y tipo B (véase, por ejemplo, Firestein *et al.*, 2005), lo que conduce al engrosamiento y a la vascularización de la membrana sinovial, formándose un tejido destructivo y agresivo conocido como pannus. El pannus contiene tanto osteoclastos, que destruyen el hueso, como metaloproteasas, que siguen con la destrucción del cartílago.

Tratamiento de la artritis reumatoide

Los primeros tratamientos para la AR se centraron en el control de los síntomas de la enfermedad, principalmente mediante la reducción de la inflamación, en lugar de retardar la progresión de la enfermedad. Estos fármacos incluyen los AINE tales como aspirina, diclofenaco y naproxeno y, hasta hace poco, los fármacos COX-2 selectivos Celebrex[®] y Vioxx[®] también se usaban ampliamente. Posteriormente, la inflamación se controlaba mediante glucocorticoides, y su combinación con los AINE proporcionó un control de la inflamación razonablemente eficaz a corto plazo. Más recientemente, se ha introducido un enfoque más agresivo para el tratamiento de la AR comenzando al iniciarse la enfermedad, usando los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), que actúan para retardar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad. Estos incluyen una serie de fármacos más antiguos, que incluyen sales de oro; sulfasalazina; antimaláricos tales como hidroxicloroquina; D-penicilamina; inmunosupresores tales como ácido micofenólico, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus; minociclina; leflunomida; y el más importante, metotrexato (véase, por ejemplo, Smolen *et al.*, 2003).

Actualmente, el metotrexato es el tratamiento convencional por antonomasia para las comparaciones de los ensayos clínicos, y se usa generalmente en combinación con los tratamientos más novedosos. Es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero, en común con todos los agentes anteriores, tiene importantes efectos secundarios gastrointestinales que hacen que aproximadamente el 50 % de los pacientes tengan que dejar finalmente el tratamiento con metotrexato (véase, por ejemplo, Mount *et al.*, 2005). Un inconveniente adicional de estos DMARD más antiguos es el tiempo que tarda el fármaco en comenzar a actuar, que varía de semanas con el metotrexato, a meses con las sales de oro. Aunque las remisiones completas solo se producen en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, para aquellos que no muestran efecto, generalmente, no es posible detener el tratamiento sin que sufran el riesgo de un repunte más violento de la enfermedad (véase, por ejemplo, Smolen *et al.*, 2003). En los últimos años, el tratamiento de la AR se ha visto revolucionado por el advenimiento de agentes biológicos que se dirigen a vías inflamatorias específicas. Los primeros y más importantes de éstos son los agentes contra los factores de necrosis tumoral (anti-TNF) (véase, por ejemplo, Elliott *et al.*, 1994).

El papel del TNF α en la AR

Como se ha descrito anteriormente, la superfamilia de receptores y ligandos de los TNF desempeña un papel clave en la causa de la inflamación y la pérdida ósea local y sistémica asociadas. De hecho, la producción de TNF α dentro de la articulación puede desempeñar el papel fundamental en la organización de otros factores que conduce a la persistencia de la inflamación y al daño tisular (véase, por ejemplo, Feldmann *et al.*, 2001; Brennan *et al.*, 1999; Brennan, 1992). La importancia de TNF α en la AR se pone de relieve por el hallazgo de que los anticuerpos que bloquean el TNF α pueden prevenir la inflamación en modelos animales de AR, y que la terapia anti-TNF α es el tratamiento más eficaz contra la AR que hay en la actualidad (véase, por ejemplo, Elliott *et al.*, 1994; Feldmann *et al.*, 1994; Joosten *et al.* 1996, Klareskog *et al.*, 2006). Sin embargo, existen pruebas de que hay algunos

efectos de la IL-1 independientes del TNF α en la AR, más notablemente la destrucción ósea (véase, por ejemplo, van den Berg *et al.*, 1999; van den Berg *et al.*, 2002).

El TNF α es una citocina que efectúa muchas funciones diferentes, incluyendo la alteración de la remodelación tisular, cambios en la permeabilidad de la barrera de células epiteliales, la activación de macrófagos, la regulación positiva de moléculas de adhesión, el reclutamiento de otros efectores de la respuesta inmune y, lo que es más importante en la AR, instiga la cascada de señalización que conduce a la activación de los factores de transcripción NF κ B y AP-1 (véase, por ejemplo, Liu, 2005; Baud *et al.*, 1999). La unión de TNF α e IL-1 a sus respectivos receptores conduce al reclutamiento de transductores de señales secuencia abajo denominados TRAF. Otras quinasas son reclutadas por los TRAF, y el complejo quinasa resultante activa la vía MAP-quinasa, conduciendo, en última instancia, a la activación de AP-1 y la fosforilación de la I κ B quinasa. I κ B es el inhibidor de NF κ B, que actúa mediante la prevención de la translocación de NF κ B en el núcleo. La fosforilación de I κ B por la I κ B quinasa conduce a la degradación de I κ B. Una vez que I κ B se ha degradado, NF κ B migra al núcleo, donde potencia la transcripción de genes antiapoptóticos que promueven la supervivencia de los linfocitos T y B, prolongando de este modo la respuesta inmune. Esta prolongación de la respuesta inflamatoria es un factor central en la naturaleza crónica de la AR. La importancia de la activación de NF κ B se demuestra por el hecho de que la inhibición de la actividad de NF κ B por péptidos inhibidores puede prevenir la artritis en modelos animales de AR (véase, por ejemplo, Jimi *et al.*, 2004).

Tratamiento contra TNF α

El tratamiento contra TNF α representa los tratamientos líderes en el mercado para la AR, y se realiza bien con anticuerpos neutralizantes tales como el infliximab (Remicade[®] J & J y Schering Plough) y adalimumab (Humira[®], Abbott) o con receptores señuelo tales como etanercept (Enbrel[®] Amgen y Wyeth), representando ambos tratamientos validados y muy eficaces para la AR. Los agentes biológicos contra el TNF α ya están autorizados para la AR, la enfermedad de Crohn y la soriasis. También se está investigando una serie de otros trastornos inflamatorios y autoinmunes como posibles dianas. Otras metodologías para bloquear la acción de TNF α incluyen el fragmento anti-TNF α pegilado certolizumab (Cimzia[®], UCB); la inhibición de productos intermedios de la señalización proximal tales como MAP quinasa; la interferencia con la síntesis de TNF α a través de la inhibición de la enzima convertora de TNF α (TACE); y la inhibición de las metaloproteasas responsables de la escisión de TNF α de la superficie celular (véase, por ejemplo, Smolen *et al.*, 2003; Mount *et al.*, 2005).

Otros inhibidores de la activación de NF κ B

Como se ha descrito anteriormente, la unión de IL-1 y RANKL a sus receptores también inicia una cascada de señalización que finalmente conduce a la activación de NF κ B y a la subsiguiente respuesta inflamatoria. Se ha validado la eficacia de los inhibidores de estos ligandos mediante el uso del antagonista del receptor de la IL-1 anakinra (Kineret[®] Amgen) para el tratamiento de la AR, y la realización de ensayos clínicos para el anticuerpo monoclonal contra RANKL AMG-162 (Denosumab[®] Amgen) para la osteoporosis (que también se encuentra en ensayos clínicos para la AR y la soriasis).

Otras enfermedades inflamatorias comunes mediadas por TNF α

Hay otras varias enfermedades inflamatorias comunes en las que se ha demostrado que TNF α desempeña un papel importante y en las que los inhibidores de TNF α han encontrado un uso terapéutico. Estas incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la soriasis.

La EII es un trastorno inflamatorio del intestino que afecta a aproximadamente el 0,25 % de la población del mundo occidental, de la que las dos formas principales son: la colitis ulcerosa (CU), en la que el revestimiento del colon se inflama y se ulcera; y la enfermedad de Crohn (EC), que se puede producir en cualquier lugar del tracto gastrointestinal, pero que se produce más a menudo en el íleon, y comúnmente implica la inflamación de toda la pared intestinal. Los síntomas comunes de la EII son diarrea con sangre y dolor abdominal.

La soriasis es una respuesta inflamatoria de la piel que afecta al 1-3 % de la población del mundo occidental. La enfermedad se caracteriza por placas rojas y escamosas elevadas en la piel que pueden picar, así como causar trastornos psicológicos significativos por su naturaleza desagradable. Una complicación adicional de la soriasis es el desarrollo de la artritis sorriásica, una artritis inflamatoria de las articulaciones que se produce en hasta el 40 % de los pacientes que, como media, se desarrolla 10 años después de que se observen los primeros síntomas de la enfermedad cutánea (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005).

Al igual que con la AR, se desconoce la etiología de la EII y de la soriasis, y puede implicar una combinación compleja de agentes infecciosos, factores ambientales y factores genéticos, generando una respuesta inflamatoria inadecuada y prolongada.

El tratamiento de la EII y de la soriasis ha seguido un patrón similar al de la AR, con el uso anterior de agentes

inmunorreguladores tales como los AINE, metotrexato, ciclosporina, esteroides y antimetabolitos tales como 6-mercaptopurina para la EII (véase, por ejemplo, Korzenik *et al.*, 2006), y metotrexato y ciclosporina para la soriasis (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005). El tratamiento de ambas enfermedades se ha visto revolucionado por el advenimiento de agentes biológicos, en particular, los que bloquean la señalización de TNF α . El etanercept está autorizado para el tratamiento de la soriasis y la artritis soriásica; tanto el infliximab como el adalimumab están autorizados para la artritis soriásica, la EII y la soriasis.

Cáncer

Hay cada vez más pruebas de que la activación de NF κ B puede desempeñar un papel importante en la potenciación y la progresión de ambas enfermedades malignas hematológicas tales como el mieloma y los linfomas, y de tumores sólidos tales como el cáncer de mama, de próstata y de pulmón (véase, por ejemplo, Baud y Karin, 2009). Hay también cada vez una mayor conciencia del papel y de la importancia de la inflamación en el cáncer y en el desarrollo de la resistencia a la radioterapia y a los agentes quimioterapéuticos, y, de hecho, se ha sugerido que la inflamación es una de las evidencias básicas del cáncer (véase, por ejemplo, Mantovani, 2009). Por lo tanto, la mejora de la eficacia de los tratamientos contra el cáncer mediante la prevención de la activación de NF κ B es una estrategia prometedora para aumentar los regímenes terapéuticos existentes y está actualmente bajo investigación, sobre todo para el tratamiento del mieloma múltiple.

Los defectos en las vías de apoptosis normales también participan en el desarrollo y en la progresión del crecimiento de células tumorales. La apoptosis (muerte celular programada) desempeña un papel clave en la eliminación de las células anómalas. Los defectos en las cascadas de señalización, que normalmente conducirían a su inducción, desempeñan un papel clave en la oncogénesis. La radioterapia y muchos agentes quimioterapéuticos actúan causando daño celular que normalmente induciría a la apoptosis. Por lo tanto, los defectos en la vía también reducirán la eficacia de dichos agentes. Las moléculas efectoras más importantes de la vía de señalización que conduce a la apoptosis se conocen como las caspasas, que pueden ser generadas por una serie de estímulos, incluyendo la unión de TNF α a su receptor. Se han encontrado mutaciones en los genes que codifican las caspasas en una serie de tipos de tumores, incluyendo el cáncer gástrico, de mama, de células renales y de cuello uterino, así como comúnmente el linfoma linfoblástico de linfocitos T y los ameloblastomas de células basales (véase, por ejemplo, Philchenkov *et al.*, 2004). Los compuestos que activan las caspasas y, por tanto, sensibilizan a las células a la apoptosis, serían muy eficaces como tratamientos contra el cáncer, bien como agentes únicos o en la mejora de la eficacia de la quimioterapia y radioterapia existentes contra el cáncer.

Enfermedades óseas comunes

La osteoporosis es una enfermedad común caracterizada por la reducción de la densidad ósea, el deterioro del tejido óseo y el aumento del riesgo de fracturas. Muchos factores contribuyen a la patogénesis de la osteoporosis, incluyendo la mala alimentación, la falta de ejercicio, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol. La osteoporosis también puede surgir en asociación con enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, enfermedades endocrinas tales como la tirotoxicosis y con ciertos tratamientos farmacológicos tales como el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, uno de los factores más importantes en la patogénesis de la osteoporosis es el factor hereditario.

La enfermedad ósea de Paget es una afección común de causa desconocida que se caracteriza por el aumento de la renovación ósea y la remodelación ósea desorganizada con zonas de mayor actividad de los osteoblastos y los osteoclastos. Aunque el hueso pagético suele ser más denso de lo normal, la arquitectura anómala hace que el hueso sea mecánicamente débil, produciendo la deformidad ósea y el aumento de la susceptibilidad a la fractura patológica.

Muchos tipos de cáncer afectan a los huesos. La enfermedad ósea asociada al cáncer se puede manifestar por la aparición de hipercalcemia o el desarrollo de metástasis osteolíticas y/o osteoescleróticas. El aumento de la resorción ósea osteoclástica desempeña un papel clave en la patogénesis de ambas afecciones. Aunque casi cualquier tipo de cáncer se puede complicar con metástasis óseas, los más comunes son el mieloma múltiple, el carcinoma de mama y el carcinoma de próstata. Los tumores más comunes asociados con la hipercalcemia son el mieloma múltiple, el carcinoma de mama y el carcinoma de pulmón.

La señalización de RANKL ha mostrado desempeñar un papel importante en la sobreactividad de los osteoclastos y el consiguiente aumento de la pérdida ósea (véase, por ejemplo, Tanaka *et al.*, 2003; Roodman, 2006). El uso de fármacos que afectan a esta vía ha sido validado por la realización de ensayos clínicos del anticuerpo monoclonal contra RANKL AMG-162 (Denosumab® Amgen) para el tratamiento de la osteoporosis/mieloma múltiple.

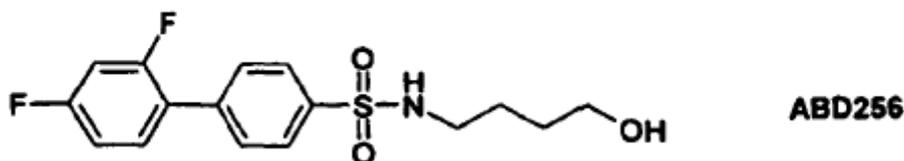
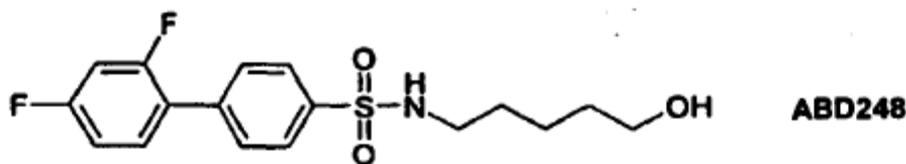
Como se ha descrito anteriormente, la pérdida ósea también desempeña un papel importante en la fisiopatología de la artritis reumatoide, y los fármacos que impiden la activación de las vías de señalización descritas (por ejemplo, bloqueadores de TNF α) también son capaces de prevenir esta pérdida ósea.

Agentes que previenen la inflamación y/o la pérdida ósea

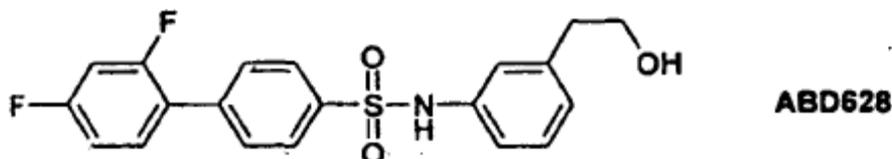
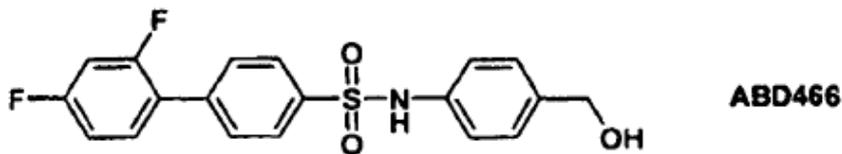
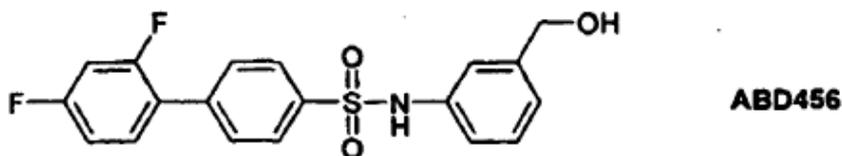
- Los inventores han identificado una nueva clase de compuestos que, por ejemplo, impiden la inflamación y/o la pérdida ósea, y que, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio o autoinmune, incluyendo, por ejemplo, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria del intestino, la soriasis y la artritis sorriásica; enfermedades que implican la pérdida ósea, entre las que se incluyen, por ejemplo, la pérdida ósea asociada con la artritis reumatoide, la osteoporosis, la enfermedad ósea de Paget y el mieloma múltiple; así como el cáncer asociado con la activación de NFκB, con la señalización aberrante de NFκB o con la inflamación, incluyendo las neoplasias malignas hematológicas tales como el mieloma múltiple, la leucemia, el linfoma linfoblástico de linfocitos T y otros linfomas (por ejemplo, el linfoma de no Hodgkin), y tumores sólidos tales como el cáncer de vejiga, cáncer de mama (en mujeres y/o en varones), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides y melanoma; y cáncer asociado con la inactivación o el deterioro de la muerte celular mediada por las caspasas, tal como el cáncer gástrico, el cáncer de mama, el cáncer renal, el cáncer cervical y ameloblastomas de células basales.
- Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, los inventores creen que esta acción se puede realizar a través de un mecanismo que implica el bloqueo de TNFα y/o IL-1 y/o la señalización de RANKL.

Bifenil-sulfonamidas

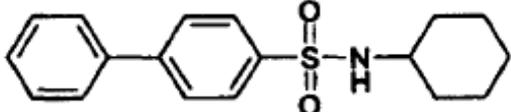
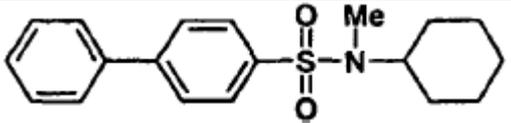
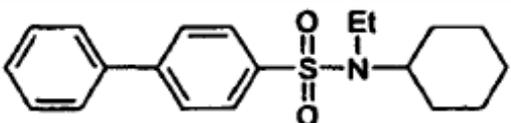
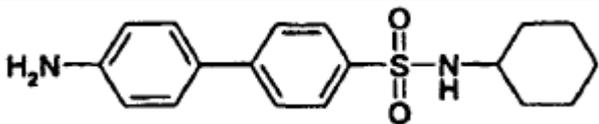
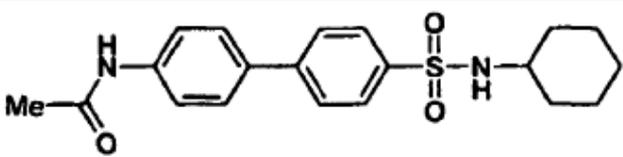
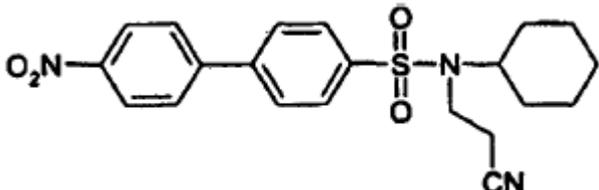
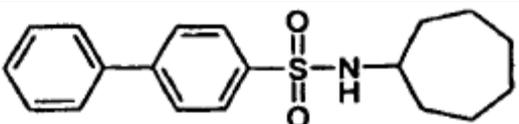
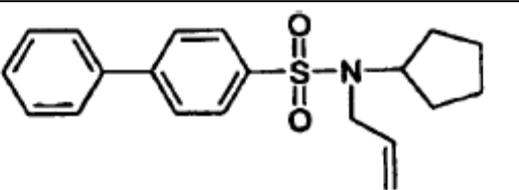
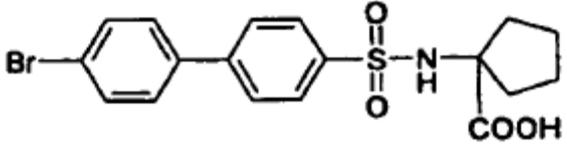
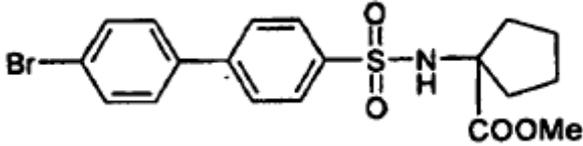
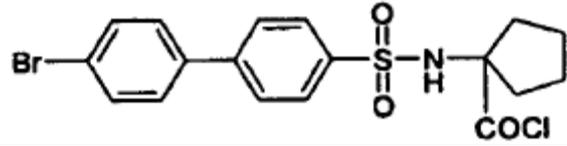
- Greig *et al.*, 2004 y Greig *et al.*, 2006 describen una clase de bifenil-alkil-sulfonamidas como agentes antirresortivos para el tratamiento de las enfermedades óseas, entre las que se incluyen, por ejemplo, la (5-hidroxi-pentil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD248**) y la (4-hidroxi-butil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD256**) (mostradas a continuación)

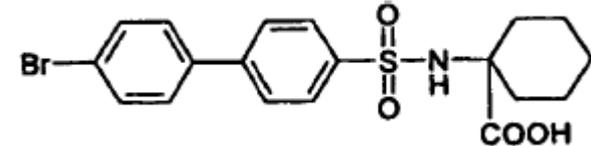
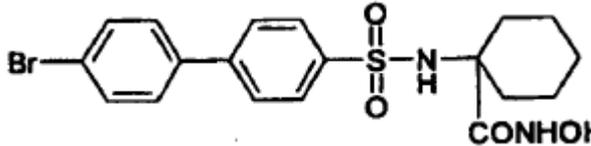
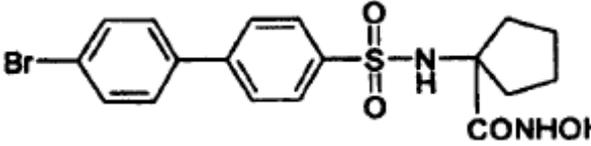
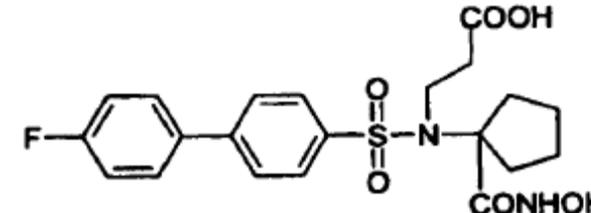
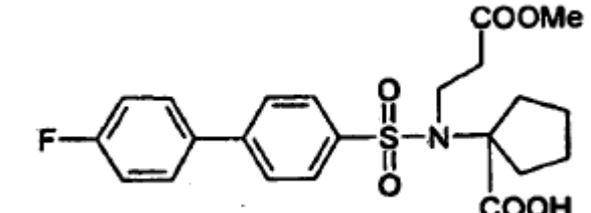
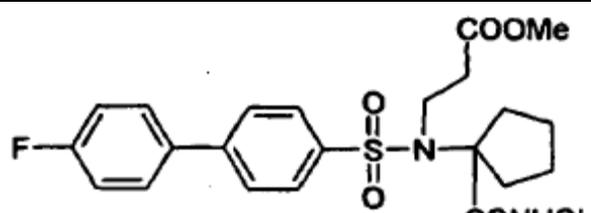
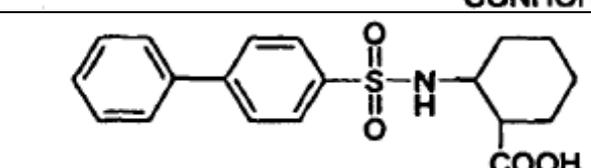
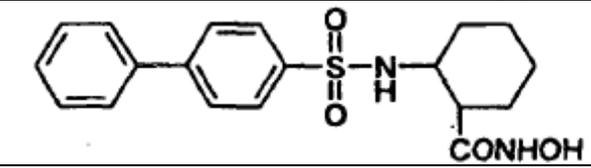
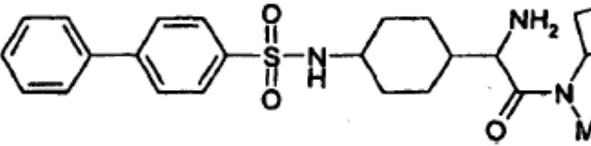


- Greig *et al.*, 2008 (aún no publicada) describen una clase de bifenil-alkil-sulfonamidas como agentes antirresortivos para el tratamiento de las enfermedades óseas, entre las que se incluyen, por ejemplo, la (3-hidroxi-metil-fenil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD456**), la (4-hidroxi-metil-fenil)-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD466**) y la [3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida de ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD628**) mostradas a continuación.



Parece que los compuestos de las siguientes fórmulas pueden ser conocidos:

Nº	Estructura	Nº de registro
1		297742-90-6
2		496015-30-6
3		496015-31-7
4		855253-65-5
5		857624-18-1
6		301354-93-8
7		667901-42-0
8		1022412-74-3
9		326499-72-3
10		326500-04-3
11		326500-05-4

12		326499-76-7
13		326499-74-5
14		326499-73-4
15		220441-06-5
16		220441-14-5
17		220441-05-4
18		866043-75-6 866043-74-5
19		866043-71-2 866043-66-5 866043-65-4
20		848632-03-1 848494-84-8

Los presentes inventores han identificado una nueva clase de arilsulfonamidas, como las definidas en el presente documento, que tienen propiedades sorprendentes e inesperadas.

- 5 Los presentes inventores han identificado una nueva clase de arilsulfonamidas, como las definidas en el presente documento, que tienen, entre otras, una o más propiedades sorprendentes e inesperadas.

Sin el deseo de quedar ligados a teoría alguna, los inventores creen que los nuevos compuestos se han protegido contra la principal vía del metabolismo que actúa sobre las bifenil-aril-sulfonamidas anteriores (en concreto, la oxidación del alcohol terminal para dar un ácido carboxílico) mediante la sustitución del anillo de arilo con un grupo carbocíclico. Esto también se puede combinar además con el reemplazo del alcohol por una amina. Además de la mejora sustancial que se produce en la estabilidad metabólica, estos grupos de sustitución también se han seleccionado para proporcionar una mejora sustancial adicional en la solubilidad acuosa de los compuestos. Si un fármaco va a mostrar actividad oral, primero se debe solvatar para permitir la absorción desde el tracto gastrointestinal. En segundo lugar, el fármaco debe ser suficientemente resistente al metabolismo de primer paso realizado por las enzimas metabólicas contenidas dentro del hígado con el fin de poder entrar en el sistema circulatorio y permitir que cantidades suficientes alcancen la diana biológica. En tercer lugar, el fármaco debe ser suficientemente potente contra la diana biológica para dar el efecto terapéutico deseado.

La optimización de las propiedades farmacocinéticas (la acción del organismo sobre el fármaco) de un fármaco es una barrera evolutiva que supone un desafío similar a la optimización de las propiedades farmacodinámicas (acción del fármaco en el organismo). Al mejorar tanto la solubilidad como la estabilidad, con poca o ninguna pérdida de potencia contra la diana biológica, los nuevos compuestos desvelados en el presente documento muestran mejoras sustanciales en sus propiedades como agentes terapéuticos orales, en comparación con los compuestos anteriores identificados anteriormente. Los nuevos compuestos combinan las características requeridas de los agentes activos por vía oral para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o para el tratamiento de la pérdida ósea.

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a ciertos compuestos de aril-fenil-sulfonamido-cicloalquilo (que, por comodidad, se denominan colectivamente en el presente documento "compuestos APSAC"), según lo descrito en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de una respuesta inflamatoria, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un componente del sistema inmune con una cantidad eficaz de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de las vías celulares y/o moleculares que conducen a la destrucción de las articulaciones, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células asociadas con una respuesta inmune con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la supervivencia, la formación y/o la actividad de los osteoclastos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un osteoclasto con una cantidad eficaz de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la resorción ósea, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células del microambiente óseo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto APSAC según lo descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la inflamación y/o la destrucción de las articulaciones y/o la pérdida ósea.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos mediados por la activación excesiva y/o

inapropiada y/o prolongada del sistema inmune.

- 5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares.
- 10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, soriasis, artritis soriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares.
- 15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin), por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin) asociados con la activación de NFκB, con la señalización aberrante de NFκB o con la inflamación, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides y melanoma asociados con la activación de
- 25 NFκB, con la señalización aberrante de NFκB o con la inflamación, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociados con la inactivación o alteración de la inducción de caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado con la inactivación o la alteración de la inducción de las caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de,
- 40 la radioterapia o la quimioterapia.
- En una realización, el tratamiento es parte del tratamiento mediante terapia de combinación, por ejemplo, en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 45 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto APSAC, según lo descrito en el presente documento, proporcionado preferentemente como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones por escrito sobre cómo administrar el compuesto.
- 50 También se describe en el presente documento un compuesto APSAC que se puede obtener mediante un método de síntesis según lo descrito en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis según lo descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un compuesto APSAC obtenido mediante un método de síntesis según lo descrito en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis según lo descrito en el presente documento.

5 También se describen en el presente documento nuevos productos intermedios, según lo descrito en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de dichos nuevos productos intermedios, según lo descrito en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

10 Como el experto en la materia apreciará, las características y las realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también pertenecerán a otro aspecto de la invención.

Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto APSAC **ABD773** (■) tras la administración oral (1 mg/kg) a un modelo de rata.

20 La Figura 2 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto APSAC **ABD773** (■) tras la administración intravenosa (1 mg/kg) a un modelo de rata.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto APSAC **ABD781** (■) tras la administración oral (1 mg/kg) a un modelo de rata.

25 La Figura 4 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto APSAC **ABD781** (■) tras la administración intravenosa (1 mg/kg) a un modelo de rata.

30 La Figura 5 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (µg/ml) del compuesto APSAC **ABD455** (■) tras la administración oral (2,5 mg/kg) a un modelo de rata.

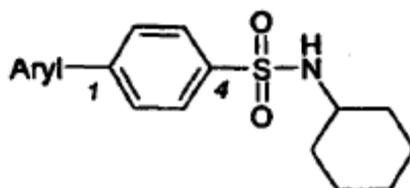
La Figura 6 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (µg/ml) del compuesto APSAC **ABD455** (■) tras la administración intravenosa (2,5 mg/kg) a un modelo de rata.

35 La Figura 7 es una serie de imágenes de monocitos humanos monitorizados usando microscopía de luz fluorescente y que muestra los efectos de **ABD599** y **ABD781** sobre la activación de la caspasa 3 en presencia de TNFα: (a) TNFα solo; (b) TNFα con ABD599 10 µM, y (c) TNFα con ABD781 10 µM.

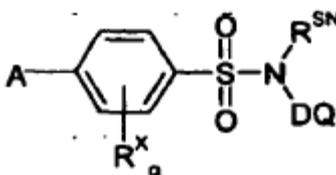
Descripción detallada de la invención

40 Compuestos

Los compuestos de la presente invención están estructuralmente relacionados con la ciclohexilamida de ácido 1-(aril)-fenil-4-sulfónico:



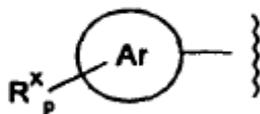
45 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (denominados colectivamente en el presente documento "aril-fenil-sulfonamido-cicloalquilo" o "compuestos APSAC"):



en la que:

50

- A es, independientemente:



- Ar es, independientemente, fenilo, piridinilo o pirimidinilo; y

5 p es, independientemente, un número entero de 0 a 3;
y en la que:

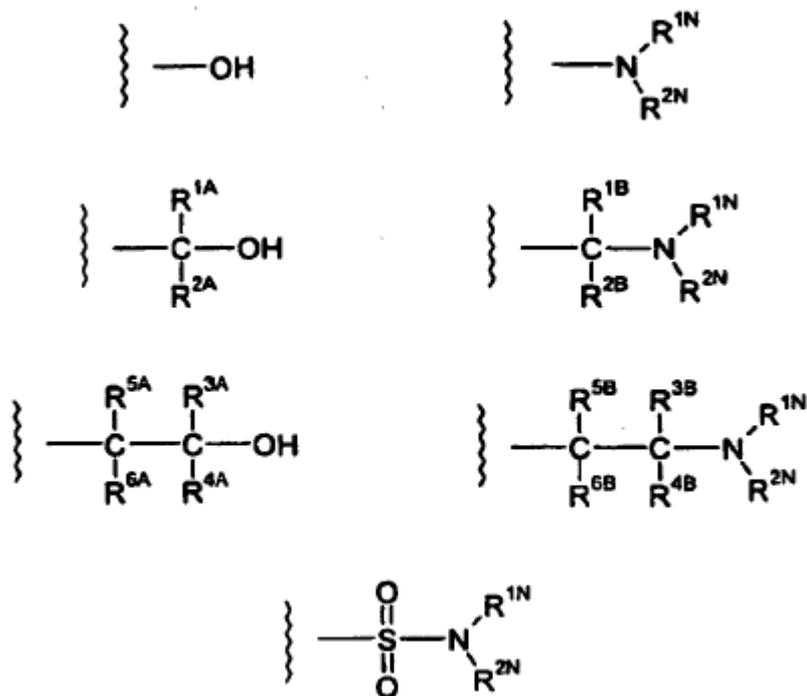
q es, independientemente, un número entero de 0 a 3;

10 y en la que:

- R^{SN} es, independientemente, -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en la que:

15 - DQ es, independientemente, -D¹-Q¹ o -D²=O;
- D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo, cicloheptano-di-ilo, biciclo[3.1.1]heptano-di-ilo o biciclo[3.2.1]octano-di-ilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D;
- D²= es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno, cicloheptano-il-ilideno,
20 biciclo[3.1.1]heptano-il-ilideno o biciclo[3.2.1]octano-il-ilideno, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D;
cada -R^D se selecciona, independientemente, entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{DD}, -CF₃, -OH, -OR^{DD}, -NH₂, -NHR^{DD} y -NR^{DD}₂; y
cada -R^{DD} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
25 y en la que -Q¹ se selecciona, independientemente, entre:



en los que:

30 cada -R^{1N} es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF};
cada -R^{2N} es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF};
cada -R^{CN} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
cada -R^{CF} es, independientemente, fluoroalquilo C₁₋₄ alifático saturado; o
-NR^{1N}R^{2N} es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^{1A} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y

=R^{2A} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

5 o -R^{1A} y -R^{2A} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

-R^{1B} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y

-R^{2B} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

10 o -R^{1B} y -R^{2B} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

o -R^{1B} y -R^{2B} forman juntos =O;

-R^{3A} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y

-R^{4A} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

15 o -R^{3A} y -R^{4A} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

-R^{5A} es, independientemente, -H, -R^C, -R^F o -R^J; y

-R^{6A} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

o -R^{5A} y -R^{6A} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

-R^{3B} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y

20 -R^{4B} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

o -R^{3B} y -R^{4B} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

-R^{5B} es, independientemente, -H, -R^C, -R^F, -OH o -OR^O; y

-R^{6B} es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

25 o -R^{5B} y -R^{6B} forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

cada -R^C es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

cada -R^F es, independientemente, fluoroalquilo C₁₋₄ alifático saturado;

30 -R^O es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^J es, independientemente, -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN1}₂ o -NR^{JN2}R^{JN3};

cada -R^{JN1} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

-NR^{JN2}R^{JN3} es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

35 y en los que cada -R^X es, independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,

-R^{XX},

40 -OH, -OR^{XX},

-SH, -SR^{XX},

-CF₃, -OCF₃, -SCF₃,

-NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -NR^{YYRZZ},

45 -C(=O)R^{XX}, -OC(=O)R^{XX},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)NR^{YYRZZ},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX}₂, -OC(=O)NR^{YYRZZ},

-NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XX}C(=O)R^{XX},

-NHC(=O)OR^{XX}, -NR^{XX}C(=O)OR^{XX},

50 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX}₂, -NHC(=O)NR^{YYRZZ},

-NR^{XX}C(=O)NH₂, -NR^{XX}C(=O)NHR^{XX}, -NR^{XX}C(=O)NR^{XX}₂, -NR^{XX}C(=O)NR^{YYRZZ},

-CN,

-NO₂,

-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂NR^{YYRZZ},

55 -S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX}, -OS(=O)₂R^{XX}, -S(=O)₂OH o -S(=O)₂OR^{XX};

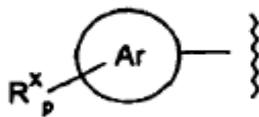
en los que:

60 cada -R^{XX} es, independientemente, alquilo C₁₋₆ alifático saturado, fenilo o bencilo, en el que dicho fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃, -R^{XXX}, -OH, -OR^{XXX} o -SR^{XXX}, en los que cada -R^{XXX} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

65 cada -NR^{YYRZZ} es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

El grupo -A

En una realización, -A es, independientemente:



5 En una realización, -Ar es, independientemente, fenilo, piridinilo.

En una realización, -Ar es, independientemente, fenilo.

En una realización, -Ar es, independientemente, piridinilo.

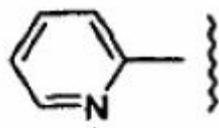
10

En una realización, -Ar es, independientemente, piridin-2-ilo.

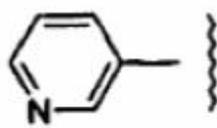
En una realización, -Ar es, independientemente, piridin-3-ilo.

15

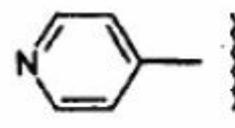
En una realización, -Ar es, independientemente, piridin-4-ilo.



piridin-2-ilo



piridin-3-ilo



piridin-4-ilo

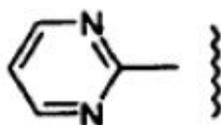
20 En una realización, -Ar es, independientemente, pirimidinilo.

En una realización, -Ar es, independientemente, pirimidin-2-ilo.

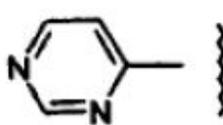
En una realización, -Ar es, independientemente, pirimidin-4-ilo.

25

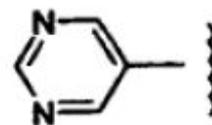
En una realización, -Ar es, independientemente, pirimidin-5-ilo.



pirimidin-2-ilo



pirimidin-4-ilo



pirimidin-5-ilo

30 Sustituyentes en -Ar

En una realización, p es, independientemente, un número entero de 0 a 3.

En una realización, p es, independientemente, un número entero de 1 a 3.

35

En una realización, p es, independientemente, 0.

En una realización, p es, independientemente, 1.

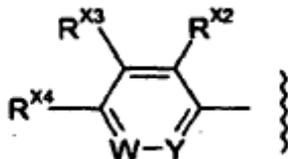
40

En una realización, p es, independientemente, 2.

En una realización, p es, independientemente, 3.

El Grupo -A: Fenilo y Piridinilo

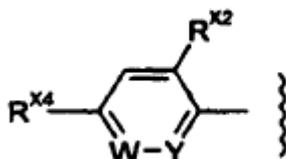
En una realización, -A es, independientemente:



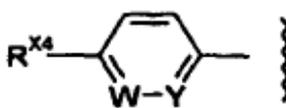
5 en el que:

- =W- es -CH= o -CR^W= y -Y= es -CH= o -CR^Y=; o
- =W- es -CH= o -CR^W= y -Y= es -N=; o
- =W- es -N= y -Y= es -CH= o -CR^Y=;
- R^W es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
- R^Y es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
- R^{X2} es, independientemente, -H o -R^{X2S};
- R^{X3} es, independientemente, -H o -R^{X3S};
- R^{X4} es, independientemente, -H o -R^{X4S};
- R^{X2S} es, independientemente, -R^X;
- R^{X3S} es, independientemente, -R^X; y
- R^{X4S} es, independientemente, -R^X.

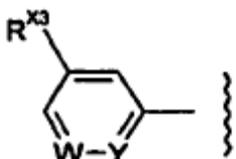
En una realización, -A es, independientemente:



20 En una realización, -A es, independientemente:



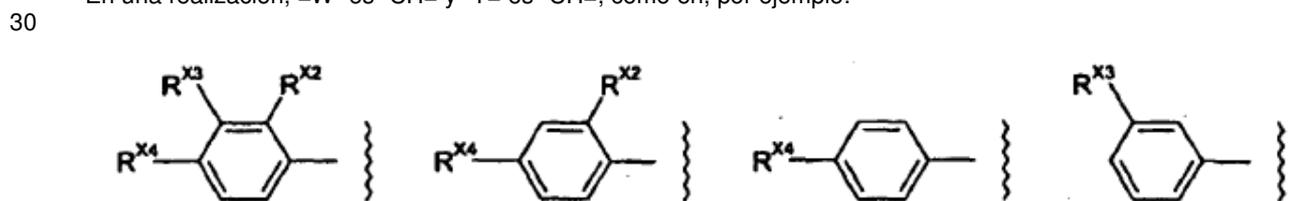
En una realización, -A es, independientemente:



25 El Grupo -A: Fenilo y Piridinilo: los Grupos =W- y -Y=

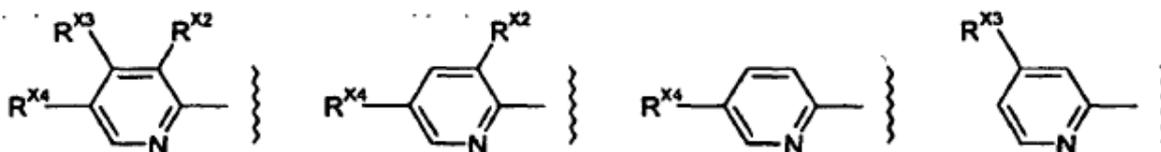
En una realización, =W- es -CH= o -CR^W= y -Y= es -CH= o -CR^Y=.

En una realización, =W- es -CH= y -Y= es -CH=, como en, por ejemplo:



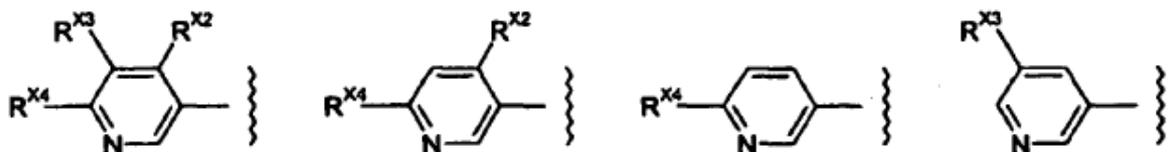
En una realización, =W- es -CH= o -CR^W= y -Y= es -N=.

En una realización, =W- es -CH= y -Y= es -N=, como en, por ejemplo:



5 En una realización, =W- es -N= y -Y= es -CH= o -CR^Y=.

En una realización, =W- es -N= y -Y= es -CH=, como en, por ejemplo:



10 En una realización, -R^W, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^W, si está presente, es, independientemente, -Me.

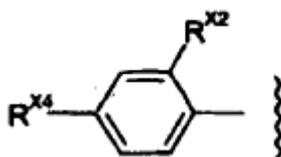
En una realización, -R^Y, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

15

En una realización, -R^Y, si está presente, es, independientemente, -Me.

El Grupo -A: Fenilo: R^{X2} y R^{X4}

20 En una realización, -A es, independientemente:



en el que:

25 -R^{X2} es, independientemente, -H o -R^{X2S};
 -R^{X4} es, independientemente, -H o -R^{X4S};
 -R^{X2S} es, independientemente, -R^X; y
 -R^{X4S} es, independientemente, -R^X.

El Grupo -R^{X2}

30

En una realización, -R^{X2}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{X2S}.

En una realización, -R^{X2}, si está presente, es, independientemente, -R^{X2S}.

35 En una realización, -R^{X2}, si está presente, es, independientemente, -H.

El Grupo -R^{X3}

40 En una realización, -R^{X3}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{X3S}.

En una realización, -R^{X3}, si está presente, es, independientemente, -R^{X3S}.

En una realización, -R^{X3}, si está presente, es, independientemente, -H.

45

El Grupo -R^{X4}

En una realización, -R^{X4}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{X4S}.

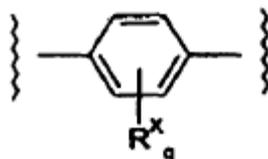
5 En una realización, -R^{X4}, si está presente, es, independientemente, -R^{X4S}.

En una realización, -R^{X4}, si está presente, es, independientemente, -H.

Grupo fenileno principal

10 Para que no haya dudas, el grupo fenileno principal es el grupo fenileno que enlaza el grupo -A de la izquierda con el grupo -S(=O)₂N(R^SN)(DQ) de la derecha.

Y, por tanto, en una realización, el grupo fenileno principal es:



15 En una realización, q es, independientemente, un número entero de 0 a 3.

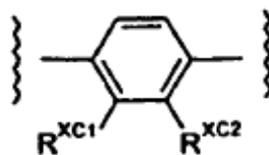
En una realización, q es, independientemente, un número entero de 1 a 3.

20 En una realización, q es, independientemente, 0.

En una realización, q es, independientemente, 1.

En una realización, q es, independientemente, 2.

25 En una realización, el grupo fenileno principal es:



en el que:

30 -R^{XC1} es, independientemente, -H o -R^X; y
-R^{XC2} es, independientemente, -H o -R^X.

En una realización:

35 -R^{XC1} es, independientemente, -H o -R^X; y
-R^{XC2} es, independientemente, -H;

o:

40 -R^{XC1} es, independientemente, -H; y
-R^{XC2} es, independientemente, -H o -R^X;

o:

-R^{XC1} es, independientemente, -H; y
-R^{XC2} es, independientemente, -H.

45 En una realización:

-R^{XC1} es, independientemente, -H; y
-R^{XC2} es, independientemente, -H o -R^X.

50 En una realización:

-R^{XC1} es, independientemente, -H o -R^X; y
 -R^{XC2} es, independientemente, -H.

En una realización:

- 5
 - R^{XC1} es, independientemente, -H; y
 - R^{XC2} es, independientemente, -H.

El Grupo -R^X

En una realización, cada -R^X, si está presente, es, independientemente:

- 15
 - F, -Cl, -Br, -I,
 - R^{XX},
 - OH, -OR^{XX},
 - SH, -SR^{XX},
 - CF₃, -OCF₃, -SCF₃,
 - NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX2}, -NR^{YYRZZ},
 - C(=O)R^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
 20
 - C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX},
 - C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX2}, -C(=O)NR^{YYRZZ},
 - OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX2}, -OC(=O)NR^{YYRZZ},
 - NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XXC}(=O)R^{XX},
 - NHC(=O)OR^{XX}, -NR^{XXC}(=O)OR^{XX},
 25
 - NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX2}, -NHC(=O)NR^{YYRZZ},
 - NR^{XXC}(=O)NH₂, -NR^{XXC}(=O)NHR^{XX}, -NR^{XXC}(=O)NR^{XX2}, -NR^{XXC}(=O)NR^{YYRZZ},
 - CN,
 - NO₂,
 - S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX2}, -S(=O)₂NR^{YYRZZ},
 30
 - S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX}, -OS(=O)₂R^{XX}, -S(=O)₂OH o -S(=O)₂OR^{XX};

en los que:

- 35
 cada -R^{XX} es, independientemente, alquilo C₁₋₆ alifático saturado, fenilo o bencilo, en el que dicho fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OCF₃, -R^{XXX}, -OH, -OR^{XXX} o -SR^{XXX}, en los que cada -R^{XXX} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y
 cada -NR^{YYRZZ} es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
- 40

En una realización, cada -R^X, si está presente, es, independientemente:

- 45
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{XX},
 -OH, -OR^{XX},
 -SH, -SR^{XX},
 -CF₃, -OCF₃, -SCF₃,
 -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX2}, -NR^{YYRZZ},
 50
 -C(=O)R^{XX}, -OC(=O)R^{XX},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX2}, -C(=O)NR^{YYRZZ},
 -CN,
 -NO₂,
 55
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX2} o -S(=O)₂NR^{YYRZZ}.

En una realización, cada -R^X, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OH^{XX}, -OR^{XX}, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -C(=O)R^{XX}, -CN o -NO₂.

- 60
 En una realización, cada -R^X, si está presente, es, independientemente, F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OH^{XX}, -OR^{XX}, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CN o -NO₂.

En una realización, cada -R^X, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OH^{XX}, -OR^{XX}, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -CN o -NO₂.

65

En una realización, cada $-R^X$, si está presente, es, independientemente, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{XX}$, $-OR^{XX}$, $-SR^{XX}$, $-CF_3$ o $-OCF_3$.

5 En una realización, cada $-R^{XX}$, si está presente, es, independientemente, alquilo C_{1-6} alifático saturado, fenilo o bencilo.

En una realización, cada $-R^{XX}$, si está presente, es, independientemente, alquilo C_{1-6} alifático saturado.

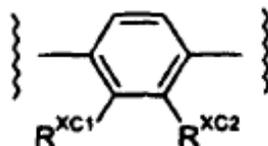
10 En una realización, cada $-R^{XX}$, si está presente, es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, $-NR^{YY}R^{ZZ}$, si está presente, es, independientemente, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

15 En una realización, $-NR^{YY}R^{ZZ}$, si está presente, es, independientemente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

Sustituyentes en el grupo fenileno principal

20 En una realización, el grupo fenileno principal es:



en el que:

25 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$ o $-R^{XCC}$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$ o $-R^{XCC}$;

en los que cada $-R^{XCC}$ es, independientemente:

30 $-F$, $-Cl$, $-R^{XCCC}$, $-OR^{XCCC}$, $-CF_3$, $-OCF_3$;

en los que cada $-R^{XCCC}$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización:

35 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$ o $-R^{XCC}$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$;

o:

40 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$ o R^{XCC} ;

o:

45 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$.

En una realización:

50 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$ o $-R^{XCC}$.

En una realización:

55 $-R^{XC1}$ es, independientemente, $-H$ o $-R^{XCC}$; y
 $-R^{XC2}$ es, independientemente, $-H$.

En una realización:

- R^{XC1} es, independientemente, -H; y
- R^{XC2} es, independientemente, -H.

5

En una realización, cada -R^{XCC}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl o -R^{XCCC}.

En una realización, cada -R^{XCCC}, si está presente, es, independientemente, -R^{XCCC}.

10

En una realización, cada -R^{XCCC}, si está presente, es, independientemente, -Me, -Et, -nPr o -iPr.

En una realización, cada -R^{XCCC}, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

El Grupo -R^{X2S}

15

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -R^X.

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃ en los que cada -R^{XA} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

20

En una realización -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃ o -OCF₃.

25

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl o -CF₃.

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -F o -Cl.

30

En una realización, -R^{X2S}, si está presente; es, independientemente, -F.

En una realización, -R^{X2S}, si está presente, es, independientemente, -Cl.

El Grupo -R^{X3S}

35

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -R^X.

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br; -I, -R^{XA}, OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃, en los que cada -R^{XA} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

40

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃.

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃ o -OCF₃.

45

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl o -CF₃.

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F o -Cl.

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -F.

50

En una realización, -R^{X3S}, si está presente, es, independientemente, -Cl.

El Grupo -R^{X4S}

55

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -R^X.

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃, en los que cada -R^{XA} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

60

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃ o -OCF₃.

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃ o -OCF₃.

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F, -Cl o -CF₃.

65

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F o -Cl.

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -F.

En una realización, -R^{X4S}, si está presente, es, independientemente, -Cl.

5 En una realización, -R^{X2S} y -R^{X4S}, si están presente, son, independientemente, -F.

En una realización, -R^{X2S} y -R^{X4S}, si están presente, son, independientemente, -Cl.

El Grupo -R^{XA}

10 En una realización, cada -R^{XA}, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R^{XA}, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

15 En una realización, cada -R^{XA}, si está presente, es, independientemente, -Me.

El Grupo -DQ

20 En una realización, -DQ es, independientemente, -D¹-Q¹ o -D²=O.

En una realización, -DQ es, independientemente, -D¹-Q¹.

En una realización, -DQ es, independientemente, -D²=O.

El Grupo -D¹-

25 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo, cicloheptano-di-ilo, biciclo[3.1.1]heptano-di-ilo o biciclo[3.2.1]octano-di-ilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D.

30 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo o cicloheptano-di-ilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D.

35 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo, cicloheptano-di-ilo, biciclo[3.1.1]heptano-di-ilo o biciclo[3.2.1]octano-di-ilo.

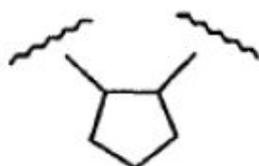
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo o cicloheptano-di-ilo

40 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo.

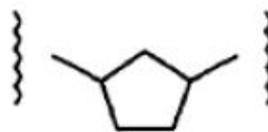
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-di-ilo.

45 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1,2-di-ilo.

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1,3-di-ilo.



Ciclopentano-1,2-di-ilo



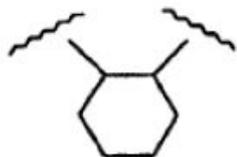
Ciclopentano-1,3-di-ilo

50 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-di-ilo.

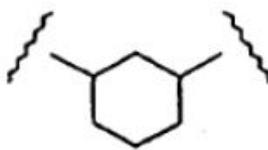
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1,2-di-ilo.

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1,3-di-ilo.

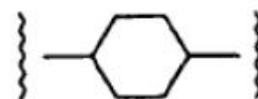
55 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1,4-di-ilo.



Ciclohexano-1,2-di-ilo



Ciclohexano-1,3-di-ilo



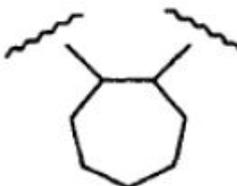
Ciclohexano-1,4-di-ilo

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-di-ilo.

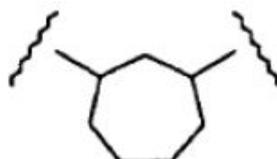
5 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1,2-di-ilo.

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1,3-di-ilo.

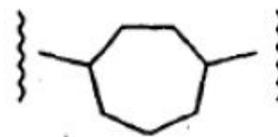
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1,4-di-ilo.



Cicloheptano-1,2-di-ilo



Cicloheptano-1,3-di-ilo



Cicloheptano-1,4-di-ilo

10

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1,2-di-ilo, ciclopentano-1,3-di-ilo, ciclohexano-1,3-di-ilo, ciclohexano-1,4-di-ilo o cicloheptano-1,4-di-ilo.

15 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1,2-di-ilo, ciclopentano-1,3-di-ilo o ciclohexano-1,4-di-ilo.

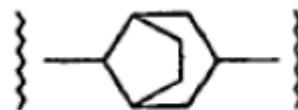
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-di-ilo

20 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-3,8-di-ilo

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-8,3-di-ilo.



Biciclo[3.2.1]octano-3,8-di-ilo



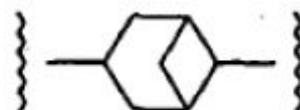
Biciclo[3.2.1]octano-8,3-di-ilo

25

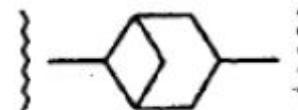
En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-di-ilo.

En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-3,6-di-ilo.

30 En una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-6,3-di-ilo.



Biciclo[3.1.1]heptano-3,6-di-ilo

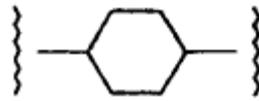


Biciclo[3.1.1]heptano-6,3-di-ilo

35

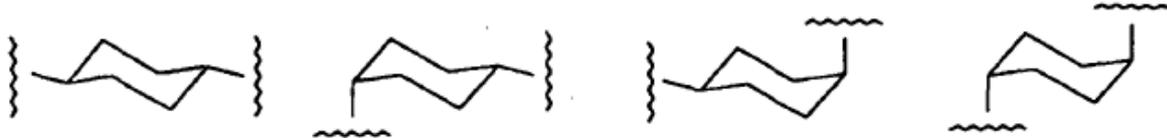
Para que no haya dudas, cuando no se indica configuración, se engloban todas las configuraciones posibles.

Por ejemplo, el grupo descrito como:

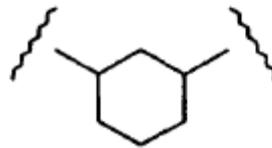


5

engloba (al menos) las siguientes configuraciones conocidas:

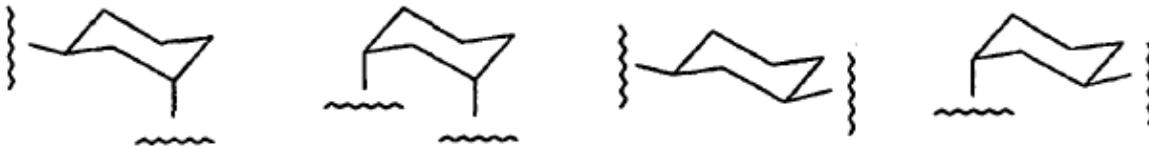


De igual manera, el grupo descrito como:

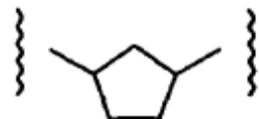


10

engloba (al menos) las siguientes configuraciones conocidas:

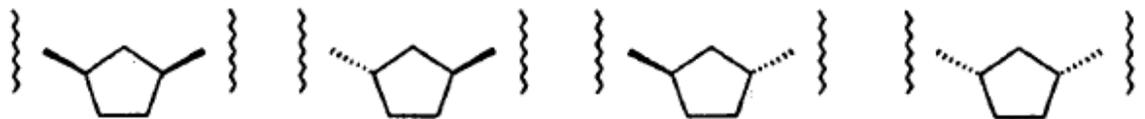


De igual manera, el grupo descrito como:

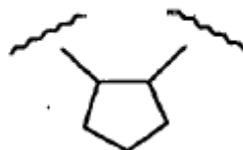


15

engloba (al menos) las siguientes configuraciones conocidas:

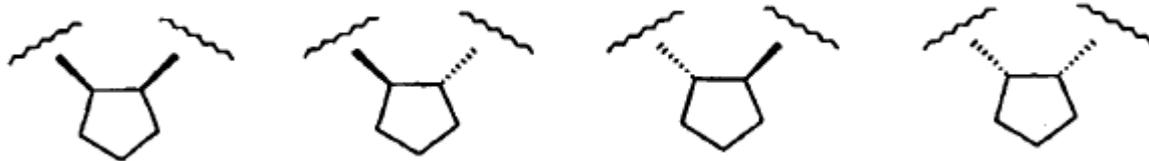


De igual manera, el grupo descrito como:



20

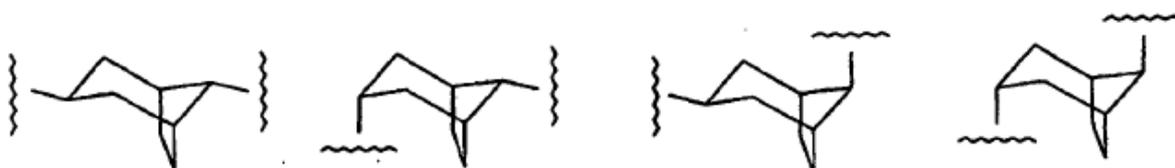
engloba (al menos) las siguientes configuraciones conocidas:



Por ejemplo, el grupo descrito como:



5 engloba (al menos) las siguientes configuraciones conocidas:



El Grupo -D²=

10 En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno, cicloheptano-il-ilideno, biciclo[3.1.1]heptano-il-ilideno o biciclo[3.2.1]octano-il-ilideno, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D.

15 En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno, cicloheptano-il-ilideno, biciclo[3.1.1]heptano-il-ilideno o biciclo[3.2.1]octano-il-ilideno.

En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno o cicloheptano-il-ilideno, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D.

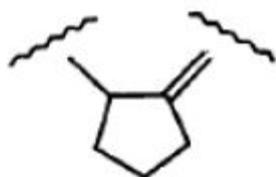
20 En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno o cicloheptano-il-ilideno.

En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno o ciclohexano-il-ilideno.

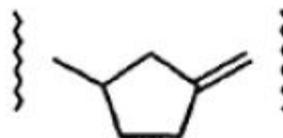
25 En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno.

En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1-il-2-ilidino.

En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclopentano-1-il-3-ilidino.



Ciclopentano-1-il-2-ilideno



Ciclopentano-1-il-3-ilideno

30

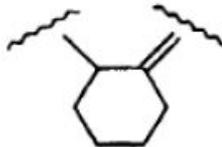
En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-il-ilideno.

35

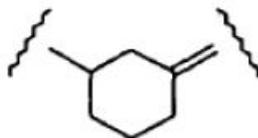
En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1-il-2-ilidino.

En una realización, -D²=, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1-il-3-ilidino.

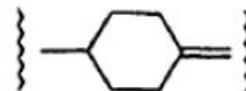
En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1-il-4-ilideno.



ciclohexano-1-il-2-ilideno



ciclohexano-1-il-3-ilideno



ciclohexano-1-il-4-ilideno

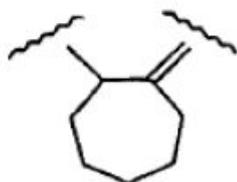
En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-il-ideno.

5

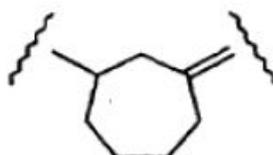
En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1-il-2-ilideno.

En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1-il-3-ilideno.

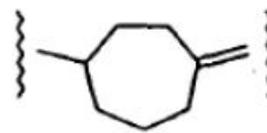
10 En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, cicloheptano-1-il-4-ilideno.



cicloheptano-1-il-2-ilideno

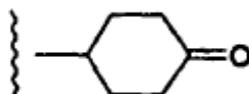


cicloheptano-1-il-3-ilideno



cicloheptano-1-il-4-ilideno

En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, ciclohexano-1-il-4-ilideno, y $-D^2=O$ es:



15 En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-il-ideno.

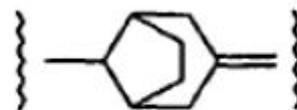
En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-3-il-8-ilideno.

En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.2.1]octano-8-il-3-ilideno.

20



biciclo[3.2.1]octano-3-il-8-ilideno



biciclo[3.2.1]octano-8-il-3-ilideno

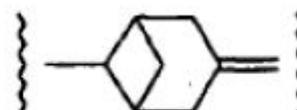
En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-il-ideno.

25 En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-3-il-6-ilideno.

En una realización, $-D^2=$, si está presente, es, independientemente, biciclo[3.1.1]heptano-6-il-3-ilideno.



biciclo[3.1.1]heptano-3-il-6-ilideno



biciclo[3.1.1]heptano-6-il-3-ilideno

30

De nuevo, para que no haya dudas, cuando no se indican configuraciones, se engloban todas las configuraciones posibles.

Los Grupos -R^D

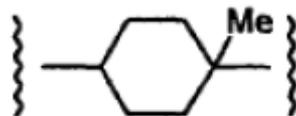
En una realización, cada -R^D, si está presente, se selecciona, independientemente, entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{DD}, -CF₃, -OH, -OR^{DD}, -NH₂, -NHR^{DD} y -NR^{DD}₂, en los que cada -R^{DD} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

5

En una realización, cada -R^{DD}, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización, cada -R^{DD}, si está presente, es, independientemente, -Me.

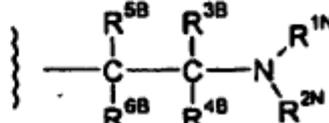
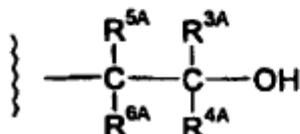
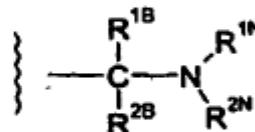
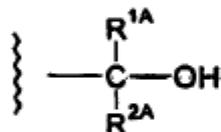
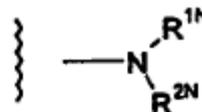
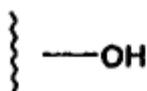
10 Por ejemplo, en una realización, -D¹-, si está presente, es, independientemente, 4-metil-ciclohexano-1,4-di-ilo.



4-metil-ciclohexano-1,4-di-ilo

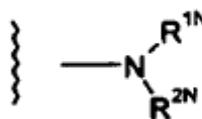
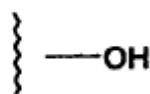
El Grupo -Q¹

En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:

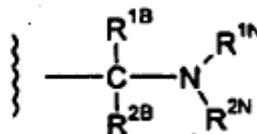
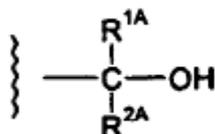


15

En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:



En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:

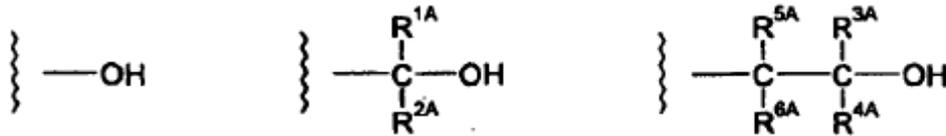


20

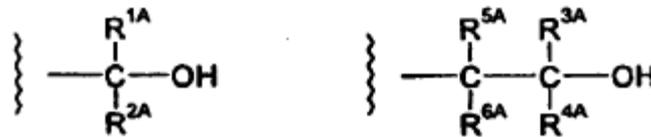
En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:



En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:

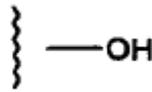


En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:

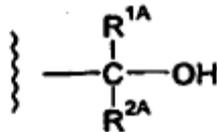


5

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:

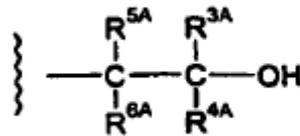


En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:

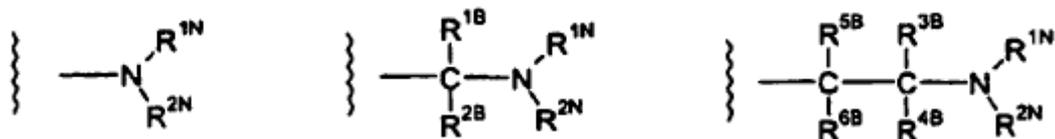


10

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:



En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:

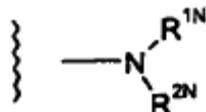


En una realización, -Q¹, si está presente, se selecciona, independientemente, entre:

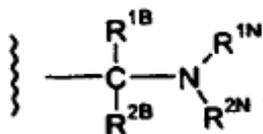


15

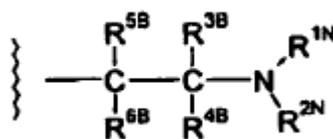
En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:



En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:

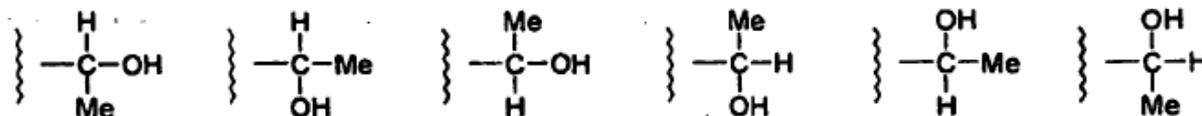


5 En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente:



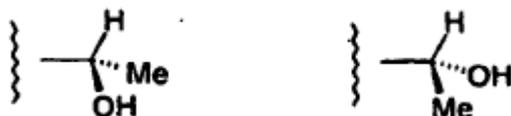
Para que no haya dudas, cuando no se indica la estereoquímica, se engloban todas las configuraciones posibles:

Por ejemplo, el grupo descrito como -CH(Me)OH o como cualquiera de los siguientes:



10

engloba ambos estereoisómeros:



Los Grupos -R^{1N} y -R^{2N}

15

En una realización:

20 cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF};
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF};
 cada -R^{CN}, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y
 cada -R^{CF}, si está presente, es, independientemente, fluoroalquilo C₁₋₄ alifático saturado; o:

25 -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización:

30 cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{CN}, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado; o:

35 -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF}.

5

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{CN}.

10

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^{CN} o -R^{CF}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

15

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

20

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -R^{CN} o -R^{CF}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

25

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -R^{CN}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

30

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -R^{CF}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

35

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -R^{CN}; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -R^{CN}.

40

En una realización:

cada -R^{1N}, si está presente, es, independientemente, -H; y
 cada -R^{2N}, si está presente, es, independientemente, -H.

45

En una realización -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

50

En una realización, -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alifático saturado C₁₋₄alquilo.

55

En una realización, -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, pirrolidino o morfolino.

60

En una realización -NR^{1N}R^{2N}, si está presente, es, independientemente, morfolino.

En una realización, cada -R^{CN}, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

65

En una realización, cada -R^{CN}, si está presente, es, independientemente, -Me.

En una realización, cada $-R^{CF}$, si está presente, es, independientemente, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ o $-CH_2CH_2F$.

En una realización, cada $-R^{CF}$, si está presente, es, independientemente, $-CF_3$.

- 5 En una realización, $-NR^{1N}R^{2N}$, si está presente, es, independientemente, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHEt$, $-NEt_2$, $-NMeEt$, $-NH(iPr)$, $-NH(CH_2CF_3)$, pirrolidino o morfolino.

En una realización, $-NR^{1N}R^{2N}$, si está presente, es, independientemente, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$ o morfolino.

10 Los Grupos $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$

En una realización:

- 15 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
o $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado.

En una realización:

- 20 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$.

En una realización:

- 25 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$ o $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$ o $-R^C$.

En una realización:

- 30 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$ o $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$.

En una realización:

- 35 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$.

En una realización:

- 40 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-R^C$.

En una realización:

- 45 $-R^{1A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$; y
 $-R^{2A}$, si está presente, es, independientemente, $-H$.

En una realización, $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado.

- 50 En una realización, $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$, si están presentes, forman juntos $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

En una realización, $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$, si están presentes, forman juntos $-CH_2CH_2-$,

55 Los Grupos $-R^{1B}$ y $-R^{2B}$

En una realización:

- 60 $-R^{1B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
o $-R^{1B}$ y $-R^{2B}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
o $-R^{1B}$ y $-R^{2B}$ forman juntos $=O$.

En una realización:

- 65 $-R^{1B}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2B}$, si está presente, es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;

o -R^{1B} y -R^{2B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

- 5 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

- 10 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 15 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 20 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 25 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- 30 -R^{1B}, si está presente, es, independientemente, -H; y
-R^{2B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

- 35 En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, si están presentes, forman juntos =O.

40

Los Grupos -R^{3A} y -R^{4A}

En una realización:

- 45 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y
-R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;
o -R^{3A} y -R^{4A}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

- 50 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y
-R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

- 55 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 60 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización

- 65 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y

-R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 5 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
 -R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- 10 -R^{3A}, si está presente, es, independientemente, -H; y
 -R^{4A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

- 15 En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-.

Los Grupos -R^{5A} y -R^{6A}

- 20 En una realización:

-R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C, -R^F o -R^J; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;

- 25 o -R^{5A} y -R^{6A}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

- 30 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^J; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 35 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -R^J; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 40 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -R^J; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 45 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -R^J; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- 50 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 55 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 60 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 65 -R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
 -R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- R^{5A}, si está presente, es, independientemente, -H; y
- R^{6A}, si está presente, es, independientemente, -H.

5 En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

10 En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-.

Los Grupos -R^{3B} y -R^{4B}

En una realización:

15

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;
- o -R^{3B} y -R^{4B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

20 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F.

25 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

30 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H.

35 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H.

40 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

45 En una realización:

- R^{3B}, si está presente, es, independientemente, -H; y
- R^{4B}, si está presente, es, independientemente, -H.

50 En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-.

55 Los Grupos -R^{5B} y -R^{6B}

En una realización:

60

- R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C, -R^F, -OH o -OR^O; y
- R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F;
- o -R^{5B} y -R^{6B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

65 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C, -R^F, -OH o -OR^O; y

-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

- 5 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H, -R^C, -OH o -OR^O; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 10 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -OH o -OR^O; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 15 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -OH o -OR^O; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 20 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -OH; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 25 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C.

En una realización:

- 30 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H o -R^C; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización:

- 35 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- 40 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -R^C; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -R^C.

En una realización:

- 45 -R^{5B}, si está presente, es, independientemente, -H; y
-R^{6B}, si está presente, es, independientemente, -H.

En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, si están presentes, forman juntos un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

- 50 En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, si están presentes, forman juntos -CH₂CH₂-.

El Grupo -R^O
El Grupo -R^O

- 55 En una realización, -R^O, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^O, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

- 60 En una realización, -R^O, si está presente, es, independientemente, -Me.

El Grupo -R^C

En una realización, cada -R^C, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

65

En una realización, cada -R^C, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización, cada -R^C, si está presente, es, independientemente, -Me.

5 El Grupo -R^F

En una realización, cada -R^F, si está presente, es, independientemente, fluoroalquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R^F, si está presente, es, independientemente, -CF₃, -CH₂CF₃ o -CH₂CH₂F.

10

En una realización, cada -R^F, si está presente, es, independientemente, -CF₃.

El Grupo -R^J

15 En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN1}₂ o -NR^{JN2}R^{JN3}.

En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHR^{JN1} o -NR^{JN1}₂.

En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂.

20

En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NHR^{JN1}.

En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NR^{JN1}₂.

25 En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NR^{JN2}R^{JN3}.

En una realización, -R^{JN1}, si está presente, es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R^{JN1}, si está presente, es, independientemente, -Me, -Et o -iPr.

30

En una realización, cada -R^{JN1}, si está presente, es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización, cada -R^{JN1}, si está presente, es, independientemente, -Me.

35 En una realización, -NR^{JN2}R^{JN3}, si está presente, es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

40 En una realización, -NR^{JN2}R^{JN3}, si está presente, es, independientemente, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, -NR^{JN2}R^{JN3}, si está presente, es, independientemente, morfolino.

45 En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂, -NH(nPr), -N(nPr)₂, -NH(iPr), -N(iPr)₂, -piperidino, piperazino o morfolino.

En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂ o morfolino.

50 En una realización, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe o -NMe₂.

El Grupo -Q¹: Algunas realizaciones preferidas

55 En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -OH, -CH₂OH, -CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂, -NMeEt, -NH(iPr), pirrolidino, morfolino, -NHCH₂CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂NH₂Et, -CH₂NEt₂, -CH(NHMe)CH₂OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, -C(=O)NH₂Et o -C(=O)NEt₂.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -OH, -CH₂OH, -CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂ o -CH(NHMe)CH₂OH.

60

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -OH, -CH₂OH, -CH(Me)OH o -C(Me)₂OH.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -OH.

65 En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -CH₂OH, -CH(Me)OH o -C(Me)₂OH.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -CH₂OH.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂, -NMeEt, -NH(iPr), pirrolidino, morfolino, -NHCH₂CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂NHEt, -CH₂NEt₂, -CH(NHMe)CH₂OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHMe, -C(=O)NMe₂, -C(=O)NHEt o -C(=O)NEt₂.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂, -NMeEt, -NH(iPr), pirrolidino, morfolino, -NHCH₂CF₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂NHEt, -CH₂NEt₂ o -CH(NHMe)CH₂OH.

En una realización, -Q¹, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt o -NEt₂.

El Grupo -R^{SN}

En una realización, -R^{SN} es, independientemente, -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

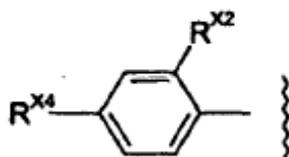
En una realización, -R^{SN} es, independientemente, -H, -Me o -Et.

En una realización, -R^{SN} es, independientemente, -H.

Algunas combinaciones preferidas

En una realización preferida:

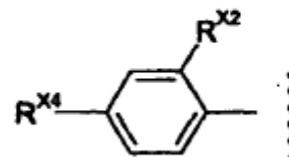
-A es, independientemente:



-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
-D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo.

En una realización preferida:

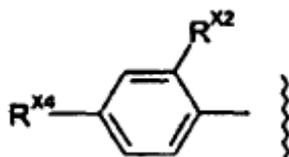
-A es, independientemente:



-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
-D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
-Q¹ es, independientemente, -OH, -CH₂OH, -CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂ o -CH(NHMe)CH₂OH.

En una realización preferida:

-A es, independientemente:



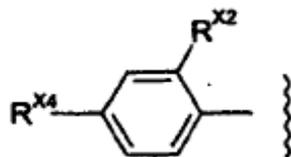
-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;

-D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -OH.

En una realización preferida:

5

-A es, independientemente:

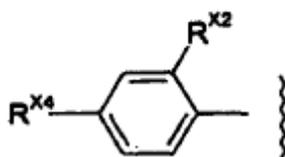


-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 -D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -OH.

10

En una realización preferida:

-A es, independientemente:



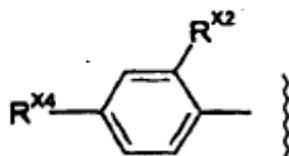
15

-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 -D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -CH₂OH, -CH(Me)OH o -C(Me)₂OH.

20

En una realización preferida:

-A es, independientemente:



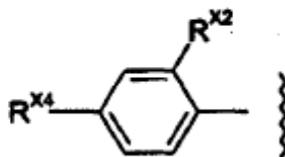
25

-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 -D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -CH₂OH.

En una realización preferida:

30

-A es, independientemente:

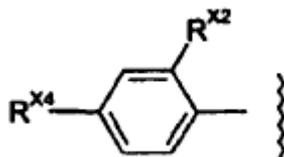


-DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 -D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NHEt, -NEt₂.

35

En una realización preferida:

-A es, independientemente:



- 5 -DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 -D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo o ciclohexano-di-ilo; y
 -Q¹ es, independientemente, -CH(NHMe)CH₂OH.

En otras realizaciones preferidas, además:

- 10 -R^{X2} es, independientemente, -F o -Cl; y
 -R^{X4} es, independientemente, -F o -Cl.

En otras realizaciones preferidas, además:

- 15 -R^{X2} es, independientemente, -F o -Cl;
 -R^{X4} es, independientemente, -F o -Cl; y
 -R^{SN} es, independientemente, -H o -Me.

En otras realizaciones preferidas, además:

- 20 -R^{X2} es, independientemente, -F;
 -R^{X4} es, independientemente, -F; y
 -R^{SN} es, independientemente, -H.

- 25 En otras realizaciones preferidas, además, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂, -NH₂Et, -NEt₂, -NH(nPr), -N(nPr)₂, -NH(iPr), -N(iPr)₂, piperidino, piperazino o morfolino.

En otras realizaciones preferidas, además, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe, -NMe₂ o morfolino.

- 30 En otras realizaciones preferidas, además, -R^J, si está presente, es, independientemente, -NH₂, -NHMe o -NMe₂.

Peso molecular

- 35 En una realización, el compuesto APSAC tiene un peso molecular de 317 a 1.200.

En una realización, el intervalo inferior es 325, 350, 375, 400, 425, 450, 500.

En una realización, el intervalo superior es 1.100, 1.000, 900, 800, 700 o 600.

- 40 En una realización, el intervalo es de 350 a 700.

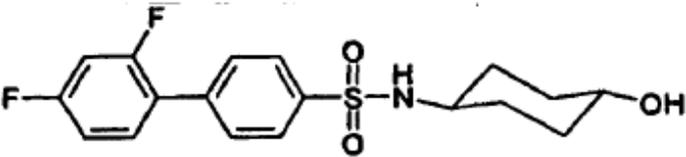
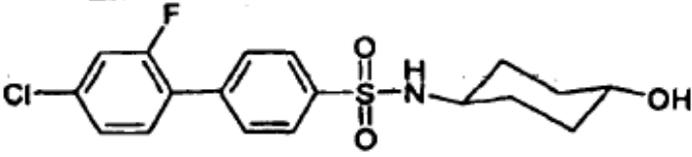
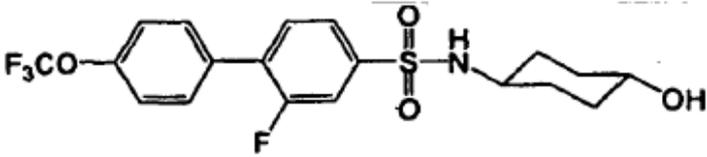
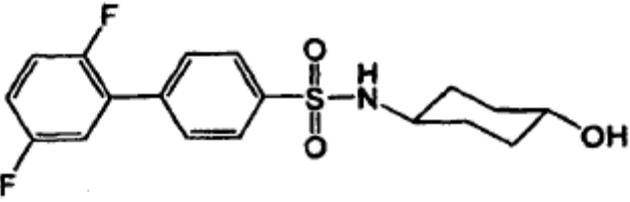
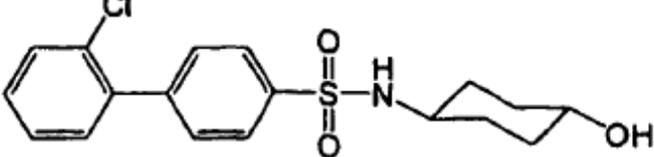
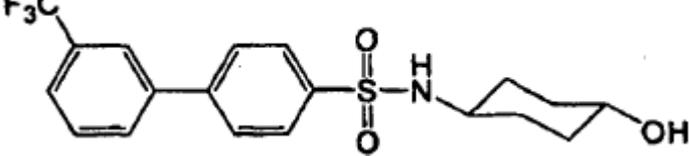
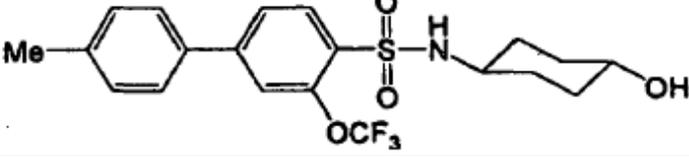
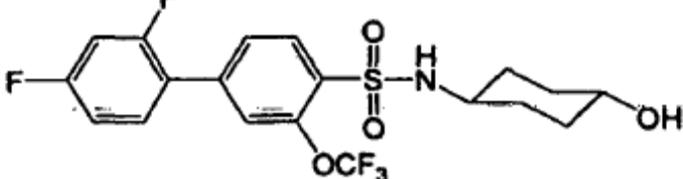
Combinaciones

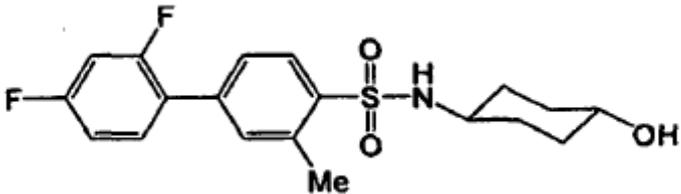
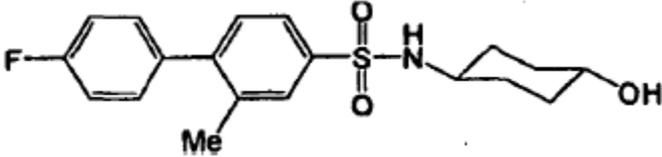
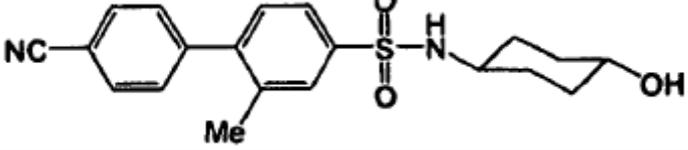
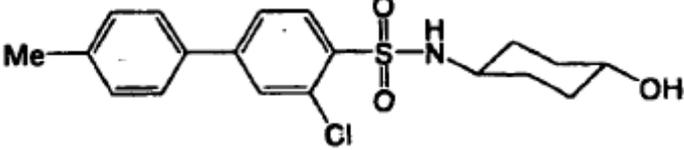
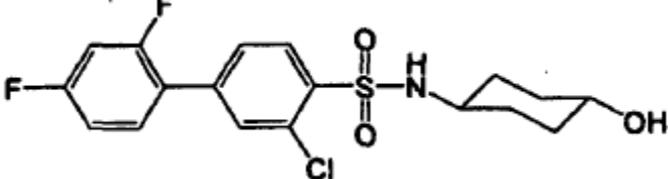
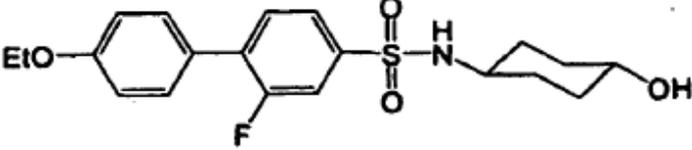
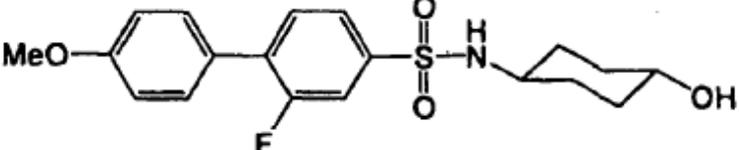
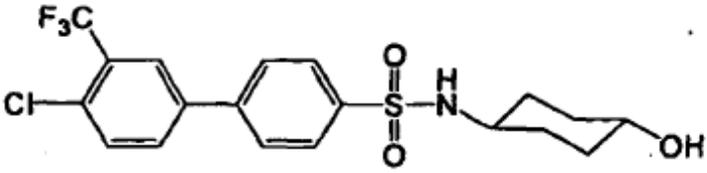
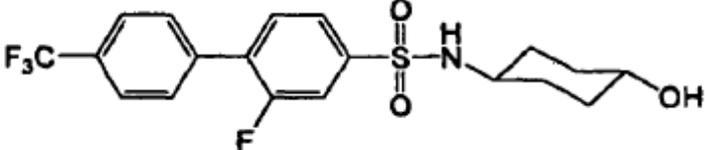
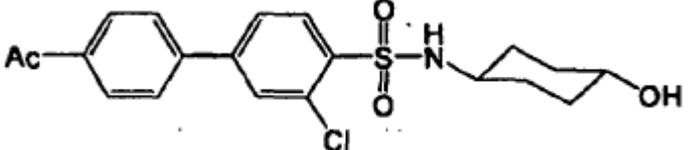
- 45 Se aprecia que ciertas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar combinadas en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, -A, -Ar, p, -R^X, q, -R^{SN}, -D^O, -D¹-, -Q¹, -D²-, -R^D, -R^{DD}, -R^{1A}, -R^{2A}, -R^{3A}, -R^{4A}, -R^{5A}, -R^{6A}, -R^{1B}, -R^{2B}, -R^{3B}, -R^{4B}, -R^{5B}, -R^{6B}, -R^{1N}, -R^{2N}, -R^{CN}, -R^{CF}, -NR^{1N}R^{2N}, -R^C, -R^F, -R^J, R^O, -R^{JN1}, -NR^{JN2}R^{JN3}, -R^{XX}, -NR^{YYRZZ}, -R^{XXX}, =W-, -Y= -R^W, -R^Y, -R^{X2}, -R^{X3}, -R^{X4}, -R^{X2S}, -R^{X3S}, -R^{X4S}, -R^{XA}, etc.) están englobadas específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se desvelaran individual y explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones abarquen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también están englobadas específicamente por la presente invención, y se desvelan en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos se desvelaran individual y explícitamente en el presente documento.
- 55

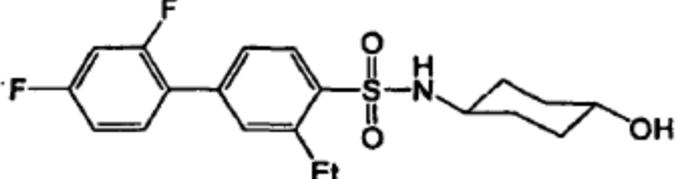
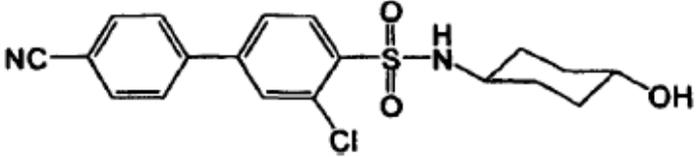
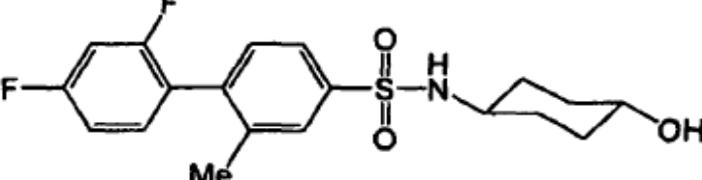
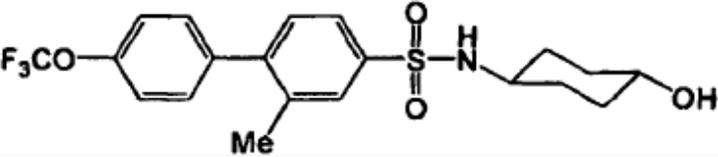
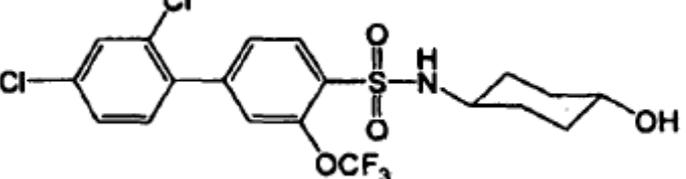
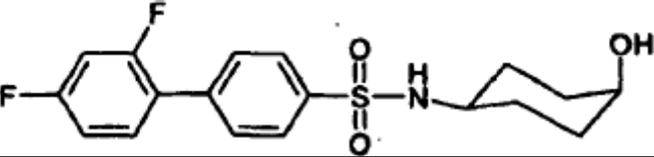
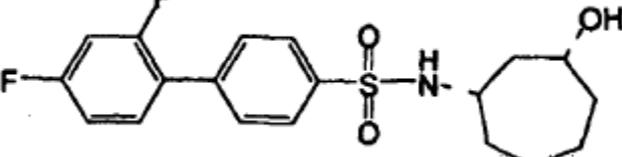
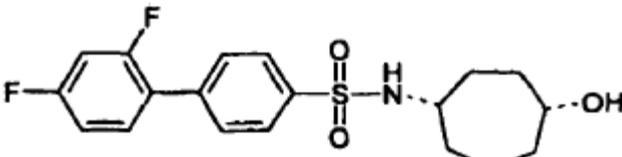
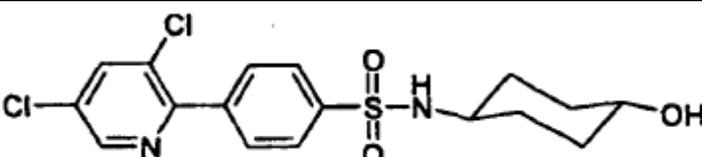
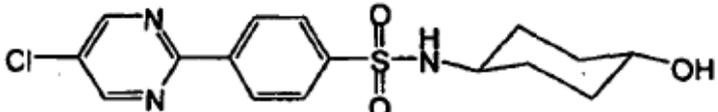
Realizaciones específicas

En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

Compuesto N°	Estructura
ABD599	
ABD655	
ABD665	
ABD679	
ABD682	
ABD683	
ABD684	
ABD698	

ABD699	
ABD702	
ABD703	
ABD704	
ABD705	
ABD706	
ABD710	
ABD712	
ABD714	
ABD716	

ABD730	
ABD732	
ABD735	
ABD742	
ABD756	
ABD777	
ABD827	
ABD828	
ABD836	
ABD837	

ABD839	
ABD845	
ABD861	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

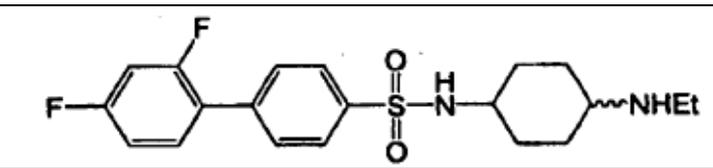
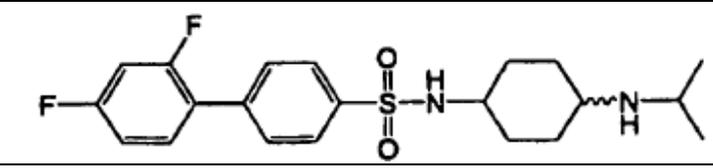
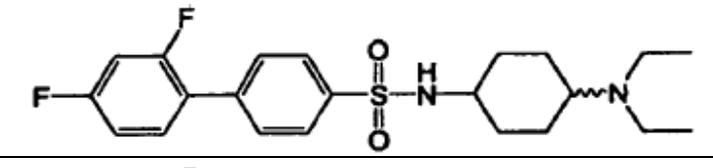
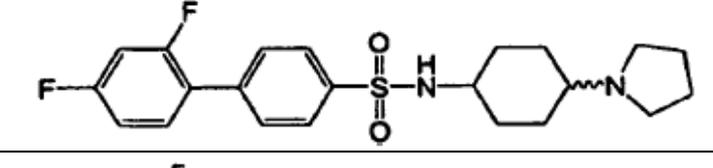
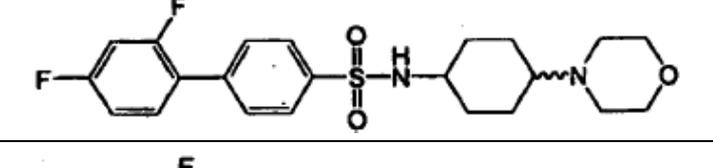
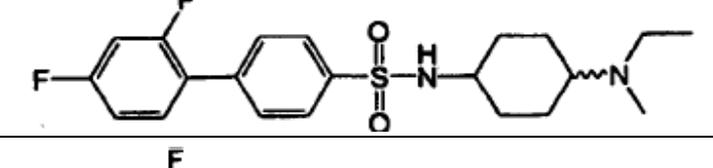
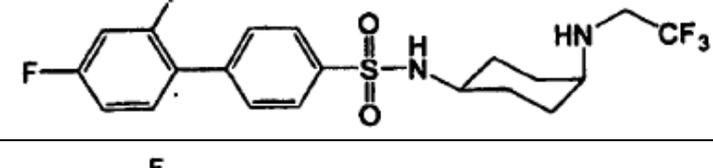
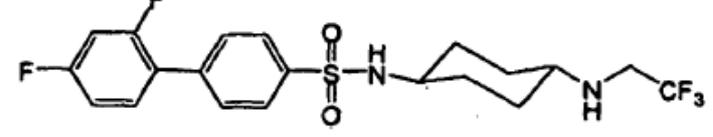
Compuesto N°	Estructura
ABD769	
ABD770	
ABD771	
ABD772	
ABD773	
ABD774	

ABD775	
ABD776	
ABD781	
ABD794	
ABD795	
ABD796	
ABD797	
ABD813	
ABD814	
ABD815	

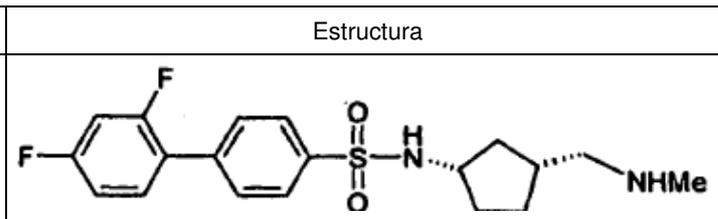
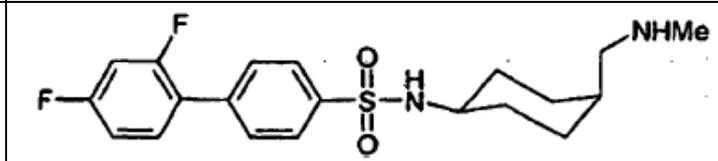
ABD840	
ABD841	
ABD846	
ABD863	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto N°	Estructura
ABD787	
ABD798	
ABD799	
ABD812	
ABD816	

ABD817	
ABD818	
ABD819	
ABD820	
ABD821	
ABD822	
ABD864	
ABD865	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto N°	Estructura
ABD823	
ABD824	

Compuesto N°	Estructura
ABD825	
ABD826	

En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto N°	Estructura
ABD800	
ABD842	
ABD843	
ABD844	

5 En una realización, los compuestos se seleccionan entre un compuesto de la siguiente fórmula y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

Compuesto N°	Estructura
ABD786	

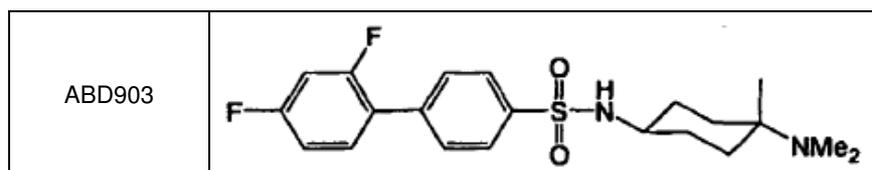
10 En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Compuesto N°	Estructura
ABD824a	
ABD826a	
ABD847	
ABD848	
ABD849	
ABD868	

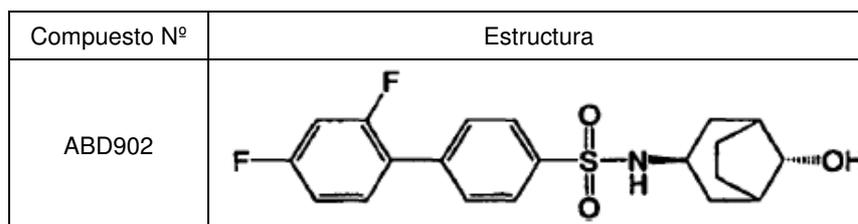
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5

Compuesto N°	Estructura
ABD899	
ABD900	
ABD901	



En una realización, los compuestos se seleccionan entre el compuesto de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



5

Quiralidad

En algunas realizaciones (por ejemplo, de acuerdo con la elección para -D¹-; las opciones para -R^{1A} y -R^{2A}; las opciones para -R^{3A} y -R^{4A}; las opciones para -R^{3A} y -R^{6A}; las opciones para -R^{1B} y -R^{2B}; las opciones para -R^{3B} y -R^{4B}; las opciones para -R^{5B} y -R^{6B}), el compuesto puede tener uno o más centros quirales.

10

El centro quiral, o cada centro quiral, si hay más de uno presente, está, independientemente, en la configuración *R* o la configuración *S*.

15 Si no se indica la configuración, entonces se engloban ambas configuraciones.

Formas sustancialmente purificadas

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos APSAC, como los descritos en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente exenta de contaminantes.

20

En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 50 % en peso, por ejemplo, al menos 60 % en peso, por ejemplo, al menos 70 % en peso, por ejemplo, al menos 80 % en peso, por ejemplo, al menos 90 % en peso, por ejemplo, al menos 95 % en peso, por ejemplo, al menos 97 % en peso, por ejemplo, al menos 98 % en peso, por ejemplo, al menos 99 % en peso.

25

A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier forma estereoisomérica o enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificada con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

30

En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo, no más del 40 % en peso, por ejemplo, no más del 30 % en peso, por ejemplo, no más del 20 % en peso, por ejemplo, no más del 10 % en peso, por ejemplo, no más del 5 % en peso, por ejemplo, no más del 3 % en peso, por ejemplo, no más del 2 % en peso, por ejemplo, no más del 1 % en peso.

40

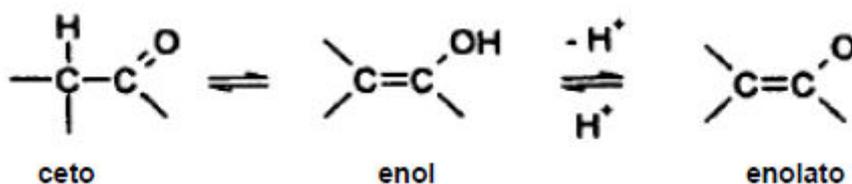
A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, distintos de los estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y a otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y al otro enantiómero.

45 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos el 60 % ópticamente pura (es decir, el 60 % del compuesto, a nivel molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y el 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos el 70 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 80 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 90 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 95 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 97 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 98 % ópticamente pura, por ejemplo, al menos el 99 % ópticamente pura.

50

Isómeros

- Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, configuracionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, formas *cis* y *trans*; formas *E* y *Z*; formas *c*, *t* y *r*; formas endo y exo; formas *R*, *S*, y meso; formas *D* y *L*; formas *d* y *l*; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas *sin* y *anti*; formas *sinclinal* y *anticlinal*; formas α y β ; formas axial y ecuatorial; formas de barco, de silla, de giro, de sobre y de media silla; y combinaciones de las mismas, denominadas de aquí en adelante colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").
- Cabe señalar que, a excepción de lo descrito a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", como se usa en el presente documento, los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, los isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en lugar de simplemente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH₃, no se debe interpretar como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH₂OH. Del mismo modo, una referencia a *orto*-clorofenilo no se debe interpretar como una referencia a su isómero estructural, *meta*-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que pertenecen a esa clase (por ejemplo, alquilo C₁₋₇ incluye *n*-propilo e *iso*-propilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye *orto*-, *meta*- y *para*-metoxifenilo).
- La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiolo, *N*-nitroso/hidroxiato, y nitro/*aci*-nitro.



- Cabe señalar que, en el término "isómero", se incluyen específicamente los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H (D), y ³H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.
- A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un determinado compuesto incluye la totalidad de dichas formas isoméricas, incluyendo las mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) de los mismos. Los métodos de preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y de separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas bien son conocidos en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos enseñados en el presente documento, o métodos conocidos, de una manera conocida.

Sales

- Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o tratar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutical Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.* Vol. 66, pág. 1-19.

- Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), entonces, se puede formar una sal con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

- Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces, se puede formar una sal con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: ácido 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico,

hidroximaleico, hidroxinaftalen-carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múxico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un determinado compuesto también incluye formas salinas de los mismos.

10 Solvatos e hidratos

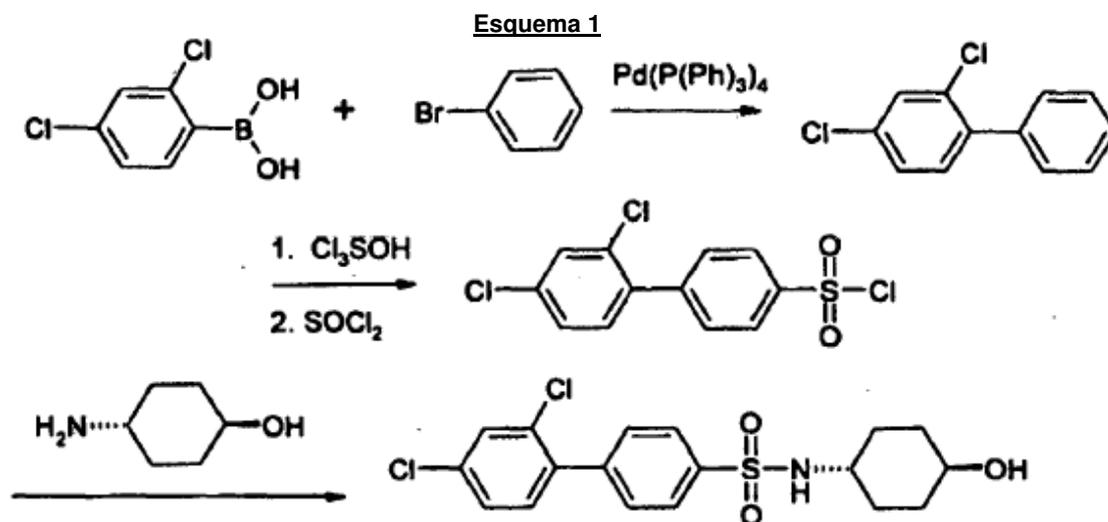
Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o tratar un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un determinado compuesto también incluye los solvatos y las formas hidratadas de los mismos.

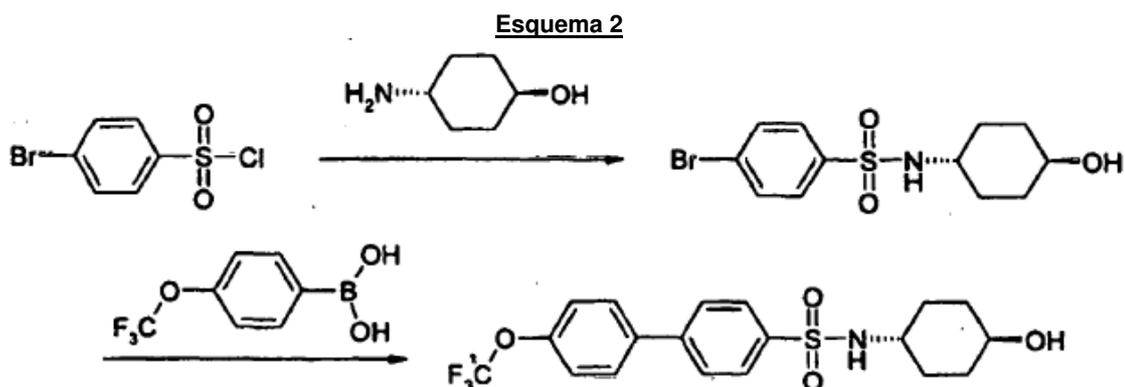
20 Síntesis química

En el presente documento, se describen los métodos para la síntesis química de los compuestos APSAC de la presente invención. Estos y/u otros métodos conocidos se pueden modificar y/o adaptar de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos APSAC adicionales de la presente invención.

En una metodología, se prepara un compuesto de bifenilo apropiado a partir de un ácido bórico y bromobenceno a través de un acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, según lo descrito por O'Brien *et al.*, 2000. El bifenilo se sulfonila usando ácido clorosulfónico para dar el ácido sulfónico correspondiente. A continuación, se hace reaccionar el ácido con cloruro de tionilo para dar el correspondiente cloruro de arilsulfonilo. Finalmente, el cloruro de sulfonilo se acopla con una amina para dar la sulfonamida correspondiente. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

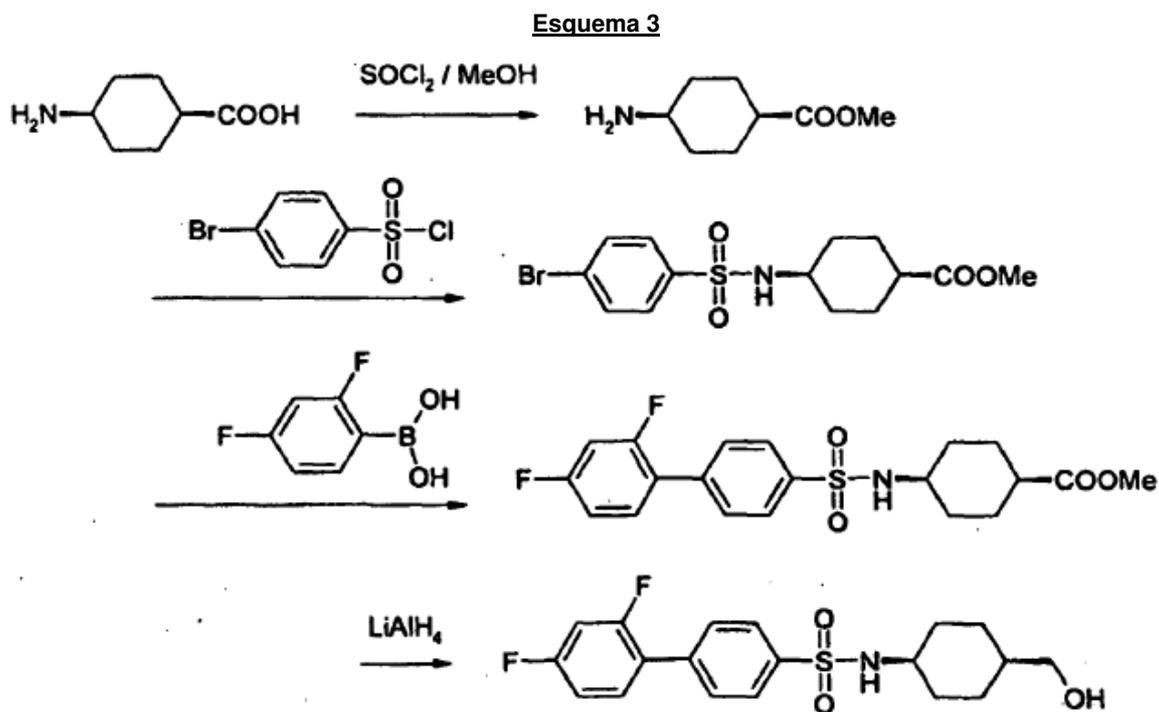


En otra metodología, primero se puede formar la sulfonamida a partir de un cloruro de bromobencenosulfonilo adecuado y amina, y después prepararse el compuesto de bifenilo mediante una metodología de Suzuki similar. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.



5 En otra metodología, se puede reemplazar el ciclohexanol por un alcohol ciclohexano-metílico mediante el acoplamiento del cloruro de sulfonilo con un éster carboxílico y la posterior reducción. Por ejemplo, el cloruro de bifenilsulfonilo se puede hacer reaccionar con metiléster de ácido 4-amino-ciclohexano-carboxílico en un disolvente, tal como DCM, en presencia de una base adecuada tal como piridina, y después reducirlo, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como THF, para dar el alcohol deseado. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

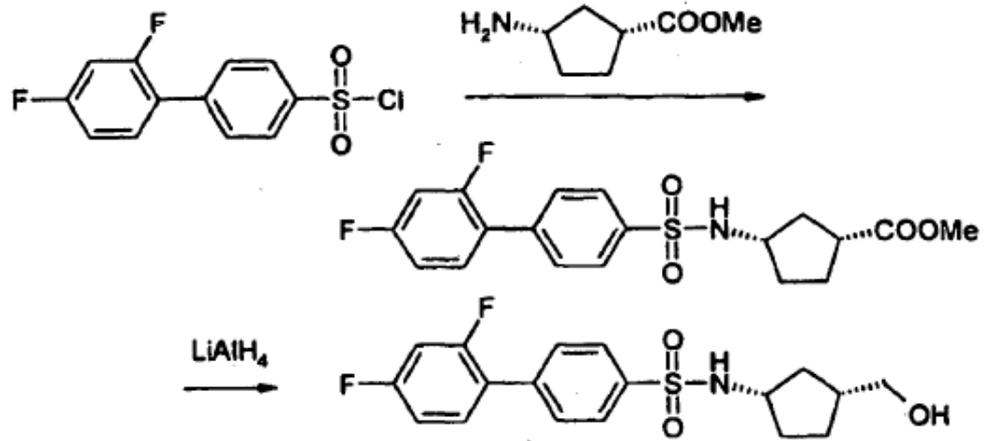
10



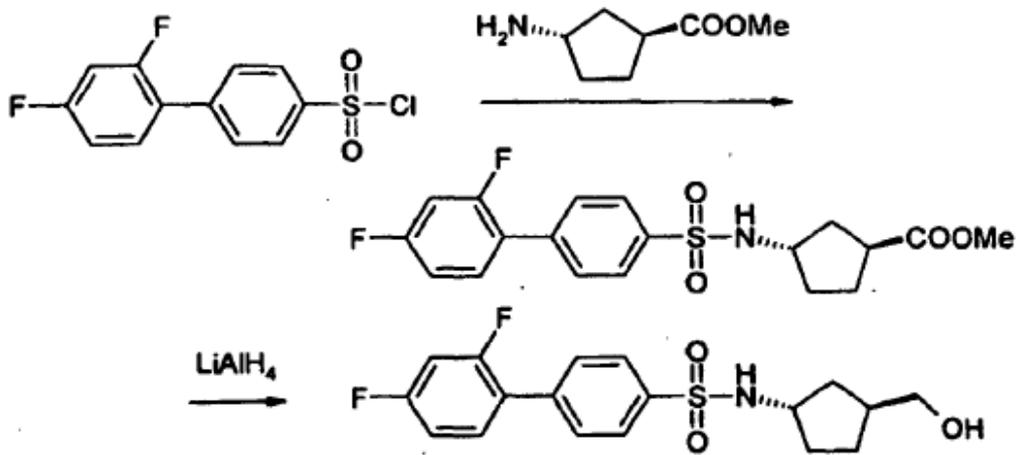
15 En otra metodología, se puede reemplazar el resto ciclohexano por otros carbociclos para dar una selección de compuestos diana. Por ejemplo, cada uno de los cuatro isómeros del ácido 3-amino-ciclopentano-carboxílico y cada uno de los cuatro isómeros del ácido 3-amino-ciclopentano-acético es conocido y se encuentra disponible, y se puede acoplar con el cloruro de sulfonilo requerido y posteriormente reducirse, por ejemplo, con hidruro de litio y aluminio, para dar el alcohol deseado. En los siguientes esquemas, se muestran ejemplos de dichos métodos.

20

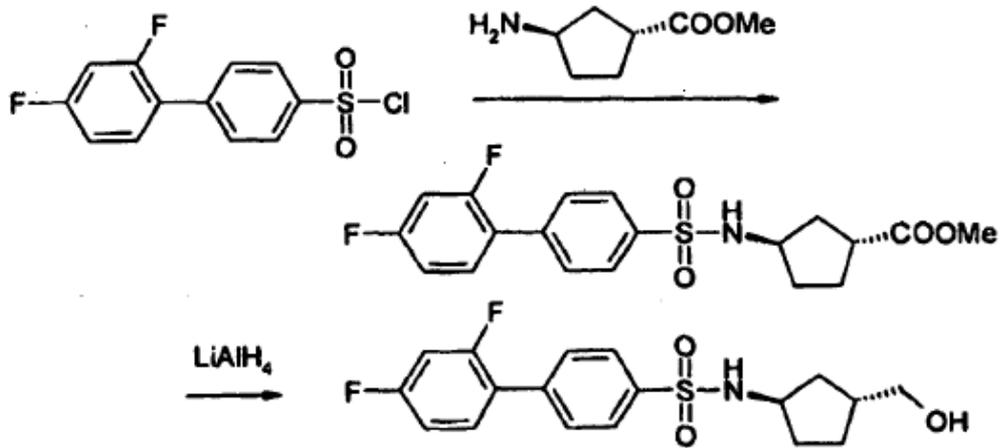
Esquema 4



Esquema 5

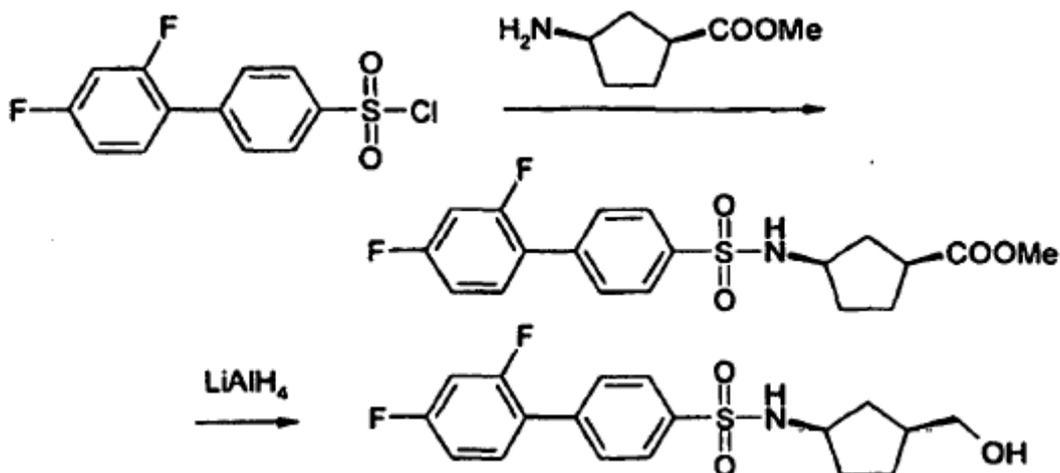


Esquema 6



5

Esquema 7

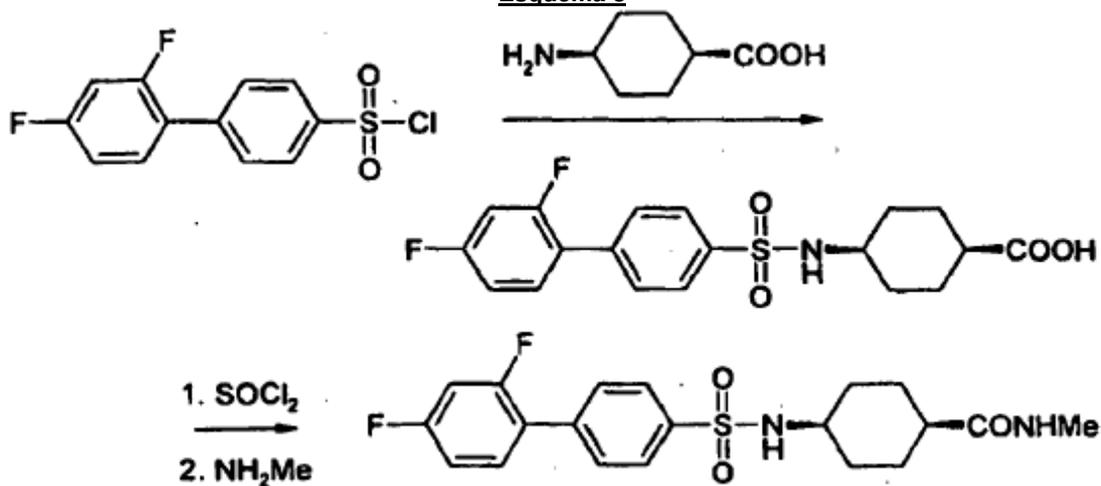


En otra metodología, se puede reemplazar el alcohol por una amida mediante la reacción directa del cloruro de sulfonilo con el ácido aminocarboxílico requerido, la posterior cloración del ácido y el acoplamiento con la amina requerida. Por ejemplo, se puede acoplar un cloruro de bifenilsulfonilo con ácido 4-aminociclohexano-carboxílico en un disolvente tal como DCM, en presencia de una base tal como piridina, el ácido clorado por reflujo en cloruro de tionilo, en un disolvente tal como DCM, y a continuación, acoplarlo con metilamina en un disolvente tal como THF. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

5

10

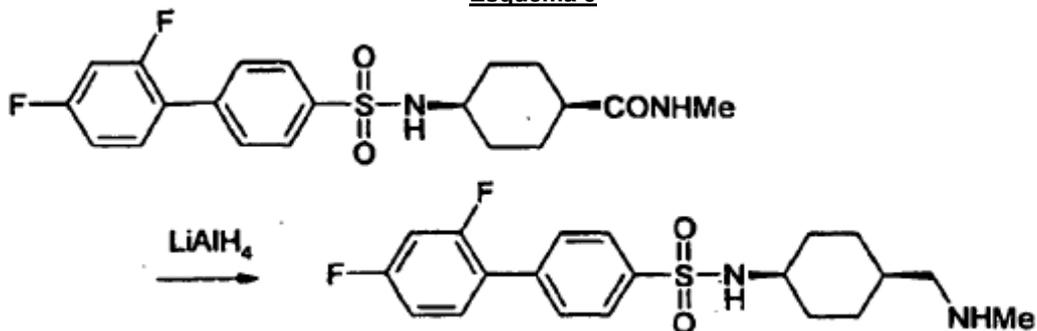
Esquema 8



En otra metodología, la amida se reduce a la amina correspondiente mediante la reacción con un agente reductor adecuado. Por ejemplo, la amida se puede reducir mediante hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como THF. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

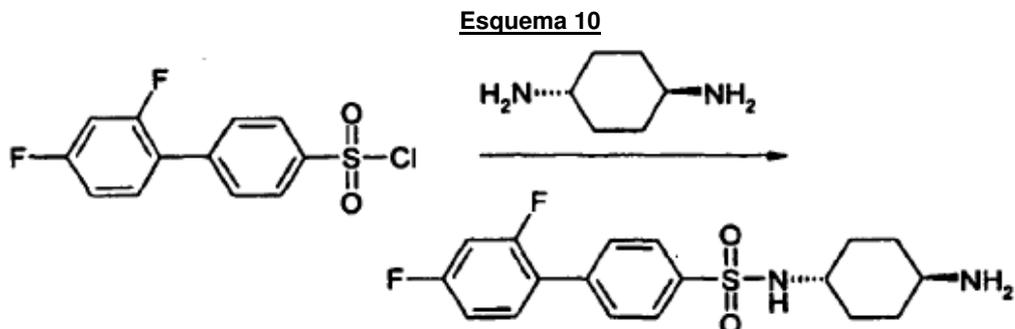
15

Esquema 9



En otra metodología, se puede introducir el grupo amino mediante la reacción directa de una amina adecuada con un cloruro de sulfonilo. Por ejemplo, se puede acoplar un cloruro de bifenilsulfonilo con 1,4-diaminociclohexano en un disolvente tal como DCM, en presencia de una base adecuada tal como piridina. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

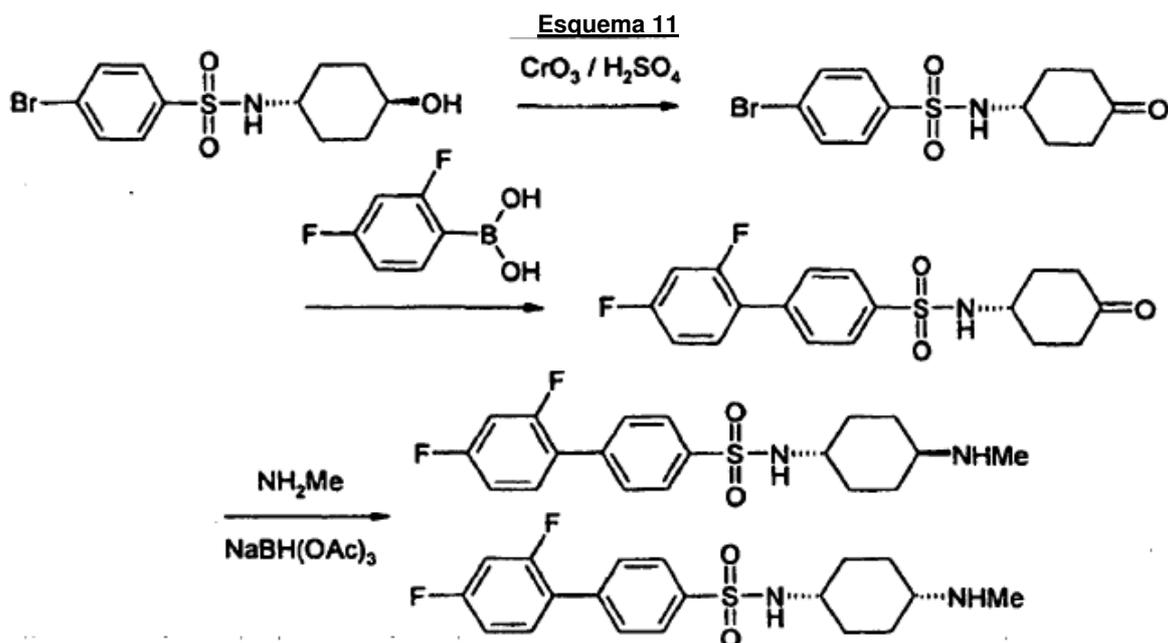
5



En otra metodología, se pueden realizar sustituciones de amino mediante el ataque nucleófilo de una amina adecuada en un ciclohexanona. Por ejemplo, se puede preparar la ciclohexanona a partir del derivado de ciclohexanol mediante el uso de oxidación de Jones (trioxido de cromo/ácido sulfúrico), la posterior reacción con metilamina y la reducción en presencia de cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol o THF. Esta metodología da una mezcla de productos que se pueden separar por HPLC. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

10

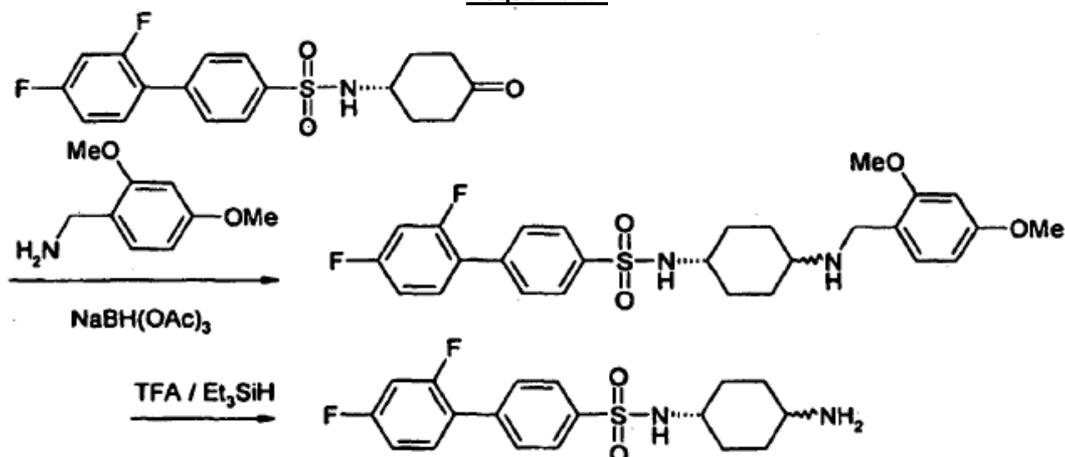
15



20

En otra metodología, donde la aminación directa de la ciclohexanona da múltiples reacciones, también es posible hacer reaccionar primero la cetona con 2,4-dimetoxibencilamina, para dar un producto intermedio protegido. Este producto intermedio luego libera la amina deseada en el tratamiento con ácido trifluoroacético. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

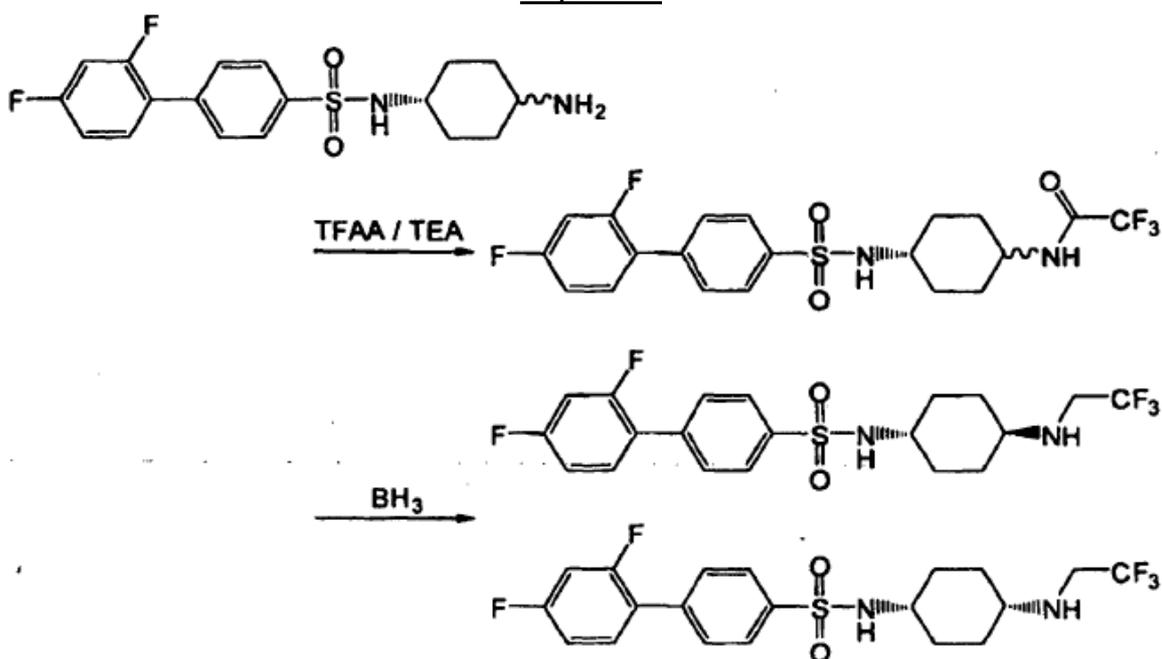
Esquema 12



5 En otra metodología, se pueden añadir sustituyentes adicionales a la amina. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar la amina con un cloruro o anhídrido de ácido, para dar una amida que se puede reducir luego adicionalmente para dar la amina secundaria. Por ejemplo, se puede acilar la amina con anhídrido trifluoroacético en presencia de trietilamina y después reducirse con borano en un disolvente tal como THF. Después, se puede separar la mezcla de productos mediante HPLC preparativa para dar los isómeros *cis* y *trans*. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

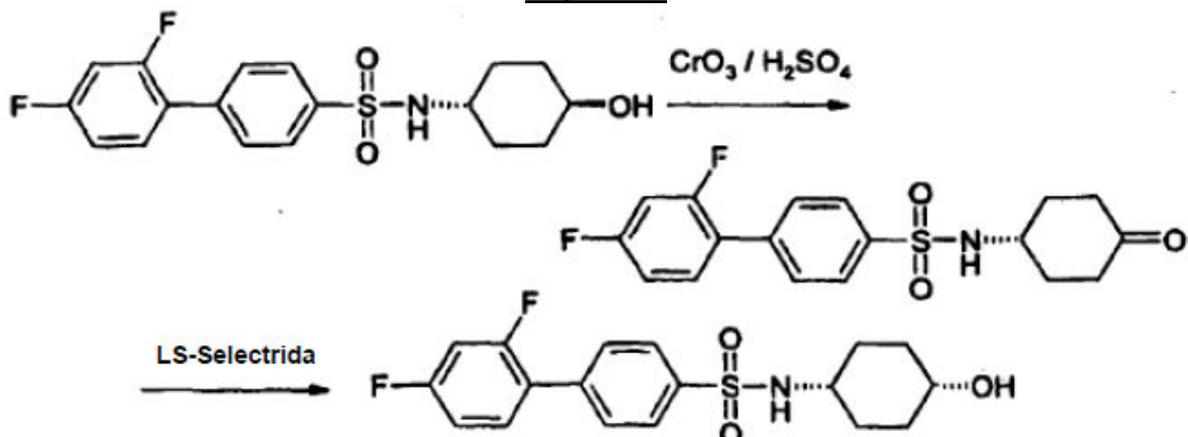
10

Esquema 13



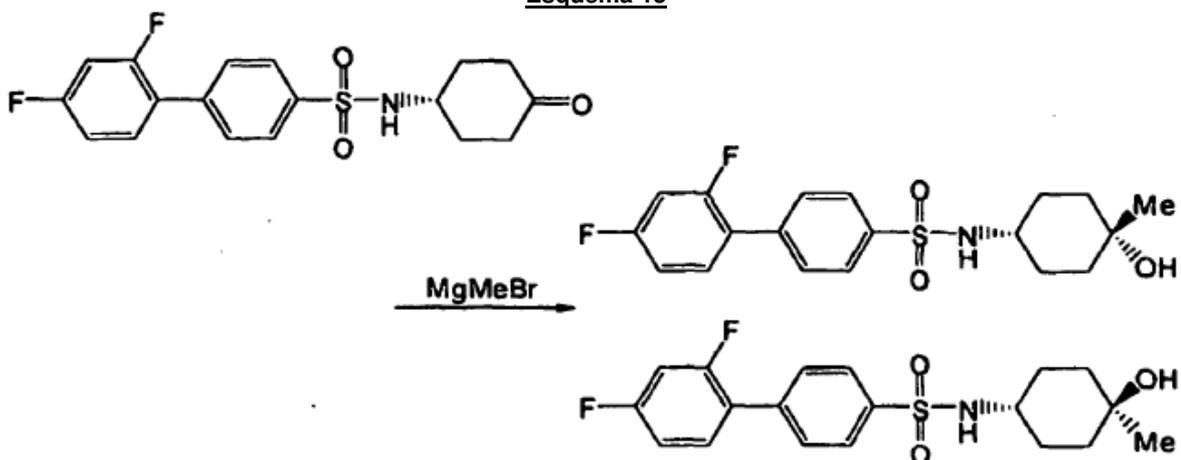
15 En otra metodología, se puede usar la ciclohexanona intermedia para preparar isómeros *cis* o *trans* cuando el material de partida requerido no esté disponible. Por ejemplo, el derivado de ciclohexanona se puede preparar a partir de *trans*-4-aminociclohexanol y reducirse con LS-Selectrida (triamilborohidruro de litio) en THF para dar el isómero *cis* como el producto final. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

Esquema 14



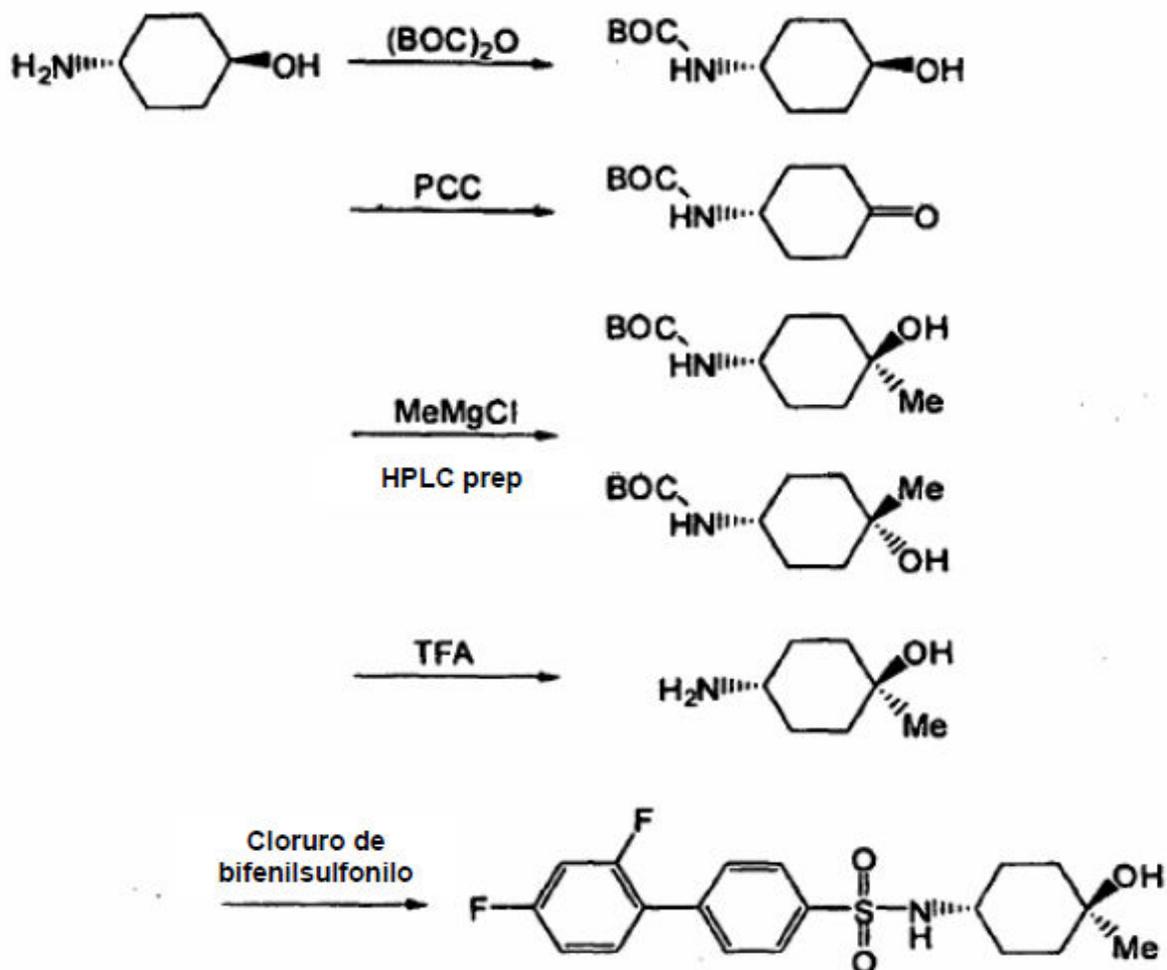
5 En otra metodología, la ciclohexanona intermedia se puede reducir con un reactivo de Grignard para dar el alcohol terciario. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar la ciclohexanona con bromuro de metilmagnesio y separarse la mezcla racémica mediante HPLC preparativa para dar los isómeros *cis* y *trans*. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

Esquema 15



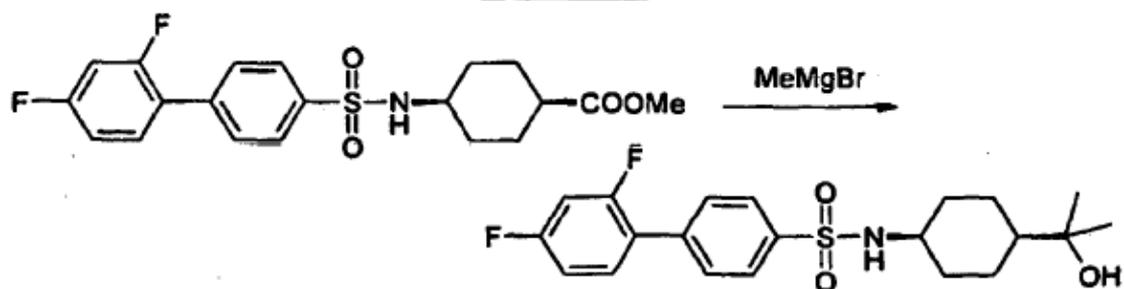
10
15
20 En otra metodología, los isómeros *cis*- y *trans*-aminociclohexanol se pueden separar antes del acoplamiento con el cloruro de sulfonilo. Por ejemplo, se puede proteger con amino el *trans*-4-aminociclohexanol con un grupo protector adecuado, oxidarse en la ciclohexanona, hacerse reaccionar con un Grignard adecuado y después separarse, antes de la desprotección y el acoplamiento. Por ejemplo, la amina se puede proteger con BOC, usando dicarbonato de di-*tert*-butilo, oxidarse el alcohol usando clorocromato de piridinio, hacerse reaccionar la ciclohexanona con cloruro de metilmagnesio y retirarse el grupo protector BOC con un reactivo tal como ácido trifluoroacético o HCl etanólico, después de la separación de los isómeros por cromatografía en columna. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

Esquema 16



5 En otra metodología, se pueden añadir sustituyentes adicionales a un derivado de alcohol ciclohexano- o ciclopentano-metílico, mediante el ataque nucleófilo sobre el éster carboxílico correspondiente. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar el éster con un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio en un disolvente tal como THF. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo de dicho método.

Esquema 17

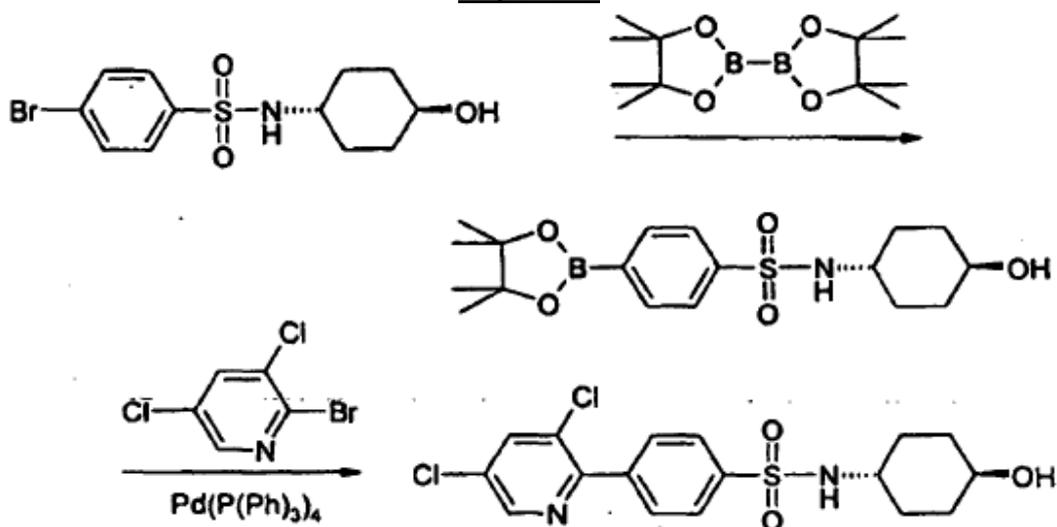


10 En otra metodología, se puede reemplazar el grupo bifenílsulfonamida por un motivo heteroarilfenilsulfonamida mediante la preparación de cualquiera de los derivados anteriores como un derivado de bromofenilsulfonamida, la preparación del ácido borónico o boronato y el posterior acoplamiento de Suzuki con un bromuro de piridilo sustituido, en una etapa adecuada de la vía de reacción. Por ejemplo, se pueden preparar compuestos de bromobenceno-sulfonamida a partir de los compuestos de ciclohexanol, ácido ciclohexano-carboxílico y ácido ciclopentano-carboxílico descritos en los esquemas anteriores. Estos se pueden hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro para dar el borano requerido, que luego se puede acoplar con un bromuro heterocíclico apropiado usando el acoplamiento de Suzuki. En los siguientes esquemas, se muestran ejemplos de dichos métodos.

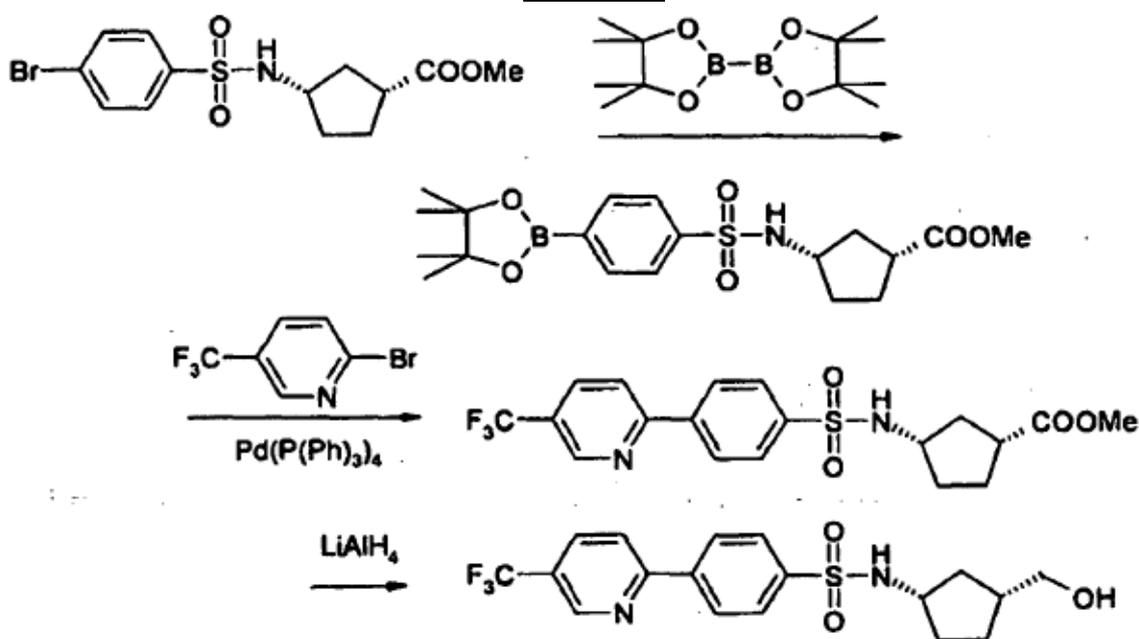
15

20

Esquema 18



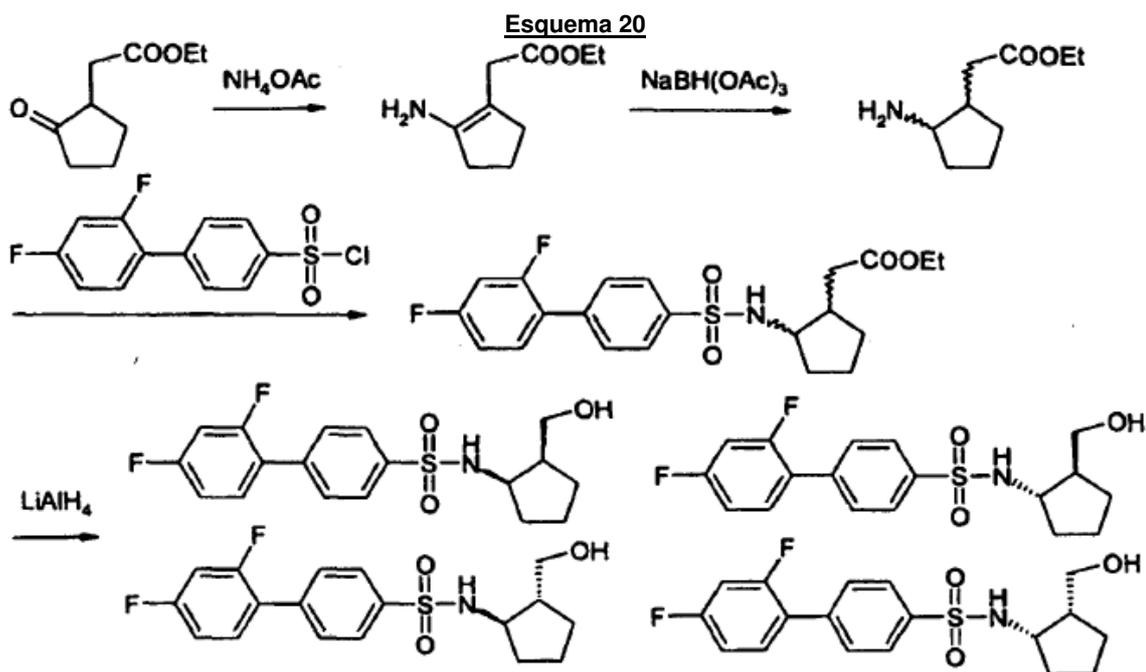
Esquema 19



5

10

En otra metodología, se pueden preparar los cuatro isómeros de 2-aminociclopentano-carboxilato mediante la aminación reductora de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, y usarse para preparar el compuesto de alcohol sulfonamida-ciclopentano-metilico respectivo. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo con acetato de amonio y después reducirse con triacetoxiborohidruro de sodio para dar la mezcla racémica de 2-aminocarboxilatos, que se puede separar mediante HPLC o acoplarse además con un cloruro de bifenilsulfonilo, reducirse con hidruro de litio y aluminio, y después separarse. En el siguiente esquema, se muestra un ejemplo.



Composiciones

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto APSAC, como el descrito en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto APSAC, como el descrito en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

- 15 Se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son agentes antiinflamatorios que pueden actuar mediante el bloqueo o la modificación de las vías de señalización proinflamatorias (por ejemplo, de aquellas mediadas por la señalización de $\text{TNF}\alpha$ y la activación de $\text{NF}\kappa\text{B}$ o AP-1) y, por lo tanto, pueden prevenir la inflamación o suprimir las respuestas autoinmunes u ofrecer protección contra la destrucción de las articulaciones y otros efectos de la enfermedad inflamatoria crónica.

- 20 También se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son agentes antirresorción que pueden actuar mediante el bloqueo o la modificación de las vías que conducen a la actividad excesiva de los osteoclastos (por ejemplo, aquellas mediadas por la señalización de RANKL , $\text{TNF}\alpha$ y IL-1 , y la activación de $\text{NF}\kappa\text{B}$) y, de esta manera, pueden proteger contra la pérdida ósea observada en la osteoporosis y en muchas afecciones inflamatorias crónicas.

- 30 Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de la inflamación y/o de la destrucción de las articulaciones y/o de la pérdida ósea.

Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune.

- 35 Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares.

- 40 Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con la pérdida ósea, tales como la pérdida ósea asociada con la activación excesiva de los osteoclastos en la artritis reumatoide; osteoporosis; enfermedad ósea asociada con el cáncer; enfermedad de Paget; y similares.

Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin), por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin) asociados con la activación de NFκB, con la señalización aberrante de NFκB o con la inflamación.

Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de cánceres de tumores sólidos, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujeres y/o varones), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, cánceres de tumores sólidos, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujeres y/o varones), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma asociados con la activación de NFκB, con la señalización aberrante de NFκB o con la inflamación.

Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociados con la inactivación o la alteración de la inducción de caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solos o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.

Por lo tanto, se cree que los compuestos APSAC descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociados con la inactivación o la alteración de la inducción de caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solos o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.

Uso en métodos de inhibición

También se describe en el presente documento un método de inhibición de una respuesta inflamatoria, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un componente del sistema inmune con una cantidad eficaz de un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de las vías celulares y/o moleculares que conducen a la destrucción de las articulaciones, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células asociadas con una respuesta inmune con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un osteoclasto con una cantidad eficaz de un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la resorción ósea, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células del microambiente óseo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento.

La expresión "componente del sistema inmune", como se usa en el presente documento, se refiere a, pero sin limitación, células tales como macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK, monocitos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos, leucocitos, granulocitos, células presentadoras de antígeno y otras células del linaje hematopoyético, incluyendo los osteoclastos.

La expresión "células del microambiente óseo", como se usa en el presente documento, se refiere a células tales como osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células estromales de médula ósea, que se encuentran en estrecha proximidad con el hueso (por ejemplo, a un centenar de micrómetros de la superficie del hueso).

Uso en métodos de terapia

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Uso en la fabricación de medicamentos

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto APSAC, como se describe en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende el compuesto APSAC.

Métodos de tratamiento

5 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Enfermedades y trastornos

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno asociado con la inflamación y/o la activación del sistema inmune.

15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno mediado por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la inflamación.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno asociado con la inflamación o la activación del sistema inmune.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la artritis reumatoide.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la soriasis.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la artritis sorriásica.

30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la aterosclerosis.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

En una realización, el tratamiento es la prevención de una respuesta inmune que conduce al rechazo de un órgano o de un injerto tras un trasplante.

40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un tumor que sobreexpresa TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B, o en el que la inhibición de TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B facilita o mejora la acción de agentes tumorocidas citotóxicos.

45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin), por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma de no Hodgkin) asociado con la activación de NF κ B, con la señalización aberrante de NF κ B o con la inflamación, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma asociado con la activación de NF κ B, con la señalización aberrante de NF κ B o con la inflamación, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.

55 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, una neoplasia maligna hematológica, linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociado con la inactivación o la alteración de la inducción de caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.

60 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o

65

- ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado con la inactivación o la alteración de la inducción de caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 5
- En una realización, el tratamiento es parte del tratamiento por terapia de combinación, por ejemplo, en combinación con, y para aumentar la eficacia de, la radioterapia o la quimioterapia.
- 10
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado entre: enfermedades que tienen un componente inflamatorio o autoinmune, incluyendo asma, aterosclerosis, enfermedades alérgicas tales como atopía, rinitis alérgica, dermatitis atópica, anafilaxis, aspergilosis broncopulmonar alérgica y neumonitis de hipersensibilidad (enfermedad de criadores de palomas, enfermedad pulmonar del granjero, enfermedad pulmonar por humidificador, enfermedad pulmonar de los trabajadores con malta); alergias, incluyendo la dermatitis alérgica por pulgas en mamíferos tales como animales domésticos, por ejemplo, perros y gatos, alérgenos de contacto incluyendo picaduras de mosquitos u otras alergias a picaduras de insectos, hiedra venenosa, roble venenoso, zumaque venenoso u otros alérgenos de la piel; trastornos autoinmunes, incluyendo, pero sin limitación, diabetes de tipo I y complicaciones asociadas, esclerosis múltiple, artritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune (de Hashimoto), enfermedades hepáticas autoinmunes tales como hepatitis y cirrosis biliar primaria, hipertiroidismo (enfermedad de Graves; tirotoxicosis), diabetes resistente a la insulina, insuficiencia suprarrenal autoinmune (enfermedad de Addison), ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hemoglobinuria paroxística por frío, enfermedad de Behcet, trombocitopenia autoinmune, neutropenia autoinmune, anemia perniciosa, anemia pura de glóbulos rojos, coagulopatías autoinmunes, miastenia gravis, encefalomiелitis alérgica experimental, polineuritis autoinmune, pénfigo y otras enfermedades ampollares, carditis reumática, síndrome de Goodpasture, síndrome poscardiotomía, síndrome de Sjogren, polimiositis, dermatomiositis y esclerodermia; estados patológicos generados por la inflamación inapropiada, bien local o sistémica, por ejemplo, síndrome de intestino inflamatorio o irritable (Mazzucchelli *et al.*, 1996, *J. Pathol.*, vol. 178, pág. 201), enfermedades de la piel tales como liquen plano, hipersensibilidad de tipo retardado, inflamación pulmonar crónica, por ejemplo, alveolitis pulmonar y granuloma pulmonar, inflamación gingival u otra enfermedad periodontal e inflamación ósea asociada con lesiones de origen endodóntico (Volejnikova *et al.*, 1997, *Am. J. Pathol.*, Vol. 150, pág 1711), enfermedades pulmonares por hipersensibilidad tales como neumonitis por hipersensibilidad (Sugiyama *et al.*, 1995, *Eur. Respir. J.* Vol. 8, pág. 1084) y la inflamación relacionada con la liberación de histamina de los basófilos (Dvorak *et al.*, 1996, *J. Allergy Clin. Immunol.* Vol. 98, pág. 355), tal como fiebre del heno, liberación de histamina de los mastocitos (Galli *et al.*, 1989, Ciba Foundation Symposium, Vol. 147, pág 53) o tumores de mastocitos, tipos de reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 (anafilaxis, alergia de la piel, urticaria, gota, rinitis alérgica y gastroenteritis alérgica); colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn; poliquistosis renal inducida por TNF α (Li *et al.*, 2008, *Nature Medicine*. Vol. 14 (8), pág. 863); o síndromes periódicos asociados con criopirina, incluyendo el síndrome de Muckle-Wells.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno mediado por los osteoclastos.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno caracterizado por una resorción ósea excesiva.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la pérdida ósea.
- 45
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la inflamación.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la pérdida ósea no asociada con la inflamación.
- 50
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la activación de los osteoclastos excesiva.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la destrucción de las articulaciones.
- 55
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la destrucción de las articulaciones asociada con la inflamación.
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la destrucción de las articulaciones asociada con la activación de los osteoclastos excesiva.
- 60
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada con el cáncer o enfermedad ósea de Paget.
- 65
- En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada con el cáncer o enfermedad ósea de Paget.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la neoplasia de los huesos, ya sea como un tumor primario o como metástasis, incluyendo, pero sin limitación, osteosarcoma y osteoma (Zheng *et al.*, 1998, *J. Cell Biochem.* Vol. 70, pág. 121) y la enfermedad ósea asociada con el cáncer (por ejemplo, hipercalcemia de neoplasia maligna, metástasis óseas, metástasis óseas osteolíticas, mieloma múltiple, carcinoma de mama).

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la hipercalcemia causada por afecciones asociadas con un aumento de la resorción ósea, incluyendo, pero sin limitación: intoxicación por vitamina D, hiperparatiroidismo primario o terciario, inmovilización y sarcoidosis.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento del aflojamiento aséptico de implantes de prótesis (por ejemplo, las articulaciones artificiales, por ejemplo, de rodilla, cadera, etc. se pueden aflojar debido a la actividad de los osteoclastos impulsada por la inflamación local) (véase, por ejemplo, Childs, L. M., *et al.*, 2001, *Journal of Bone and Mineral Research.* Vol. 16, Nº 2, pág. 338-347).

15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis, la osteoartritis o la formación de hueso ectópico.

Tratamiento

20 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratamiento de una afección, se refiere, en general, al tratamiento y a la terapia, ya sea de un ser humano o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, un alto en la velocidad de progreso, el alivio de los síntomas de la enfermedad, la mejora de la afección y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el término "tratamiento" engloba el uso con
25 pacientes que aún no han desarrollado la afección, pero que están en riesgo de desarrollarla.

Por ejemplo, el término "tratamiento" engloba el uso con mujeres perimenopáusicas que puede que todavía no
30 tengan osteoporosis, pero que están en riesgo de padecer osteoporosis.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a aquella
35 cantidad de un compuesto, o de material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación en los que se combinan dos o más
40 tratamientos o terapias, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación; y terapia génica.

Otros usos

45 Los compuestos APSAC descritos en el presente documento también se pueden usar como aditivos de cultivos celulares para inhibir la función de células inmunes, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, la formación y/o la actividad de los macrófagos, linfocitos T u otras células implicadas en la respuesta inmune.

Los compuestos APSAC, como se describen en el presente documento, también se pueden usar como aditivos de
50 cultivos celulares, por ejemplo, para inhibir los osteoclastos, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, la formación, y/o la actividad de los osteoclastos.

Los compuestos APSAC descritos en el presente documento también se pueden usar como parte de un ensayo *in vitro*,
55 por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un candidato hospedador se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos APSAC descritos en el presente documento también se pueden usar como un patrón, por ejemplo,
60 en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de osteoclastos, etc.

Kits

60 En el presente documento, también se describe un kit que comprende (a) un compuesto APSAC como se describe en el presente documento o una composición que comprende un compuesto APSAC como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con envase adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, las instrucciones por escrito sobre cómo administrar el
65 compuesto o la composición.

Las instrucciones por escrito también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el compuesto APSAC es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

5 El compuesto APSAC o la composición farmacéutica que comprende el compuesto APSAC se puede administrar a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

10 Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, una escayola, etc.); transmucosal (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, una escayola, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverizado nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o de la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea y intraesternal; mediante el implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto/paciente

20 El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano.

25 Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

30 En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

35 Aunque el compuesto APSAC se puede administrar solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensoactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

40 Por lo tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, según lo definido anteriormente, y métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto APSAC, como se describe en el presente documento, junto con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades diferenciadas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación.

50 Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados, pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences". XVIII edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y "Handbook of Pharmaceutical Excipients", V edición, 2005.

55 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y luego dando forma al producto, si es necesario.

La formulación se puede preparar para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, medida o sostenida; o una combinación de las mismas.

5 Las formulaciones pueden estar adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, colutorios, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras y blandas), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, aerosoles, nieblas o aerosoles.

10 Las formulaciones se pueden proporcionar convenientemente como un parche, esparadrapo, venda, apósito o similar que esté impregnado con uno o más compuestos y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de la penetración, permeación y absorción. Las formulaciones también se pueden proporcionar adecuadamente en forma de un depósito o reservorio.

15 El compuesto se puede disolver en, suspender en, o mezclar con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto se puede presentar en un liposoma u otras micropartículas que estén diseñadas para dirigir el compuesto, por ejemplo, a los componentes sanguíneos, o a uno o más órganos.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), suspensiones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen colutorios, píldoras, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios. Por lo general, las píldoras comprenden el compuesto en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Por lo general, las pastillas comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Por lo general, los colutorios comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, píldoras, pastillas y cápsulas.

35 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), suspensiones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), colutorios, píldoras, pastillas, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.

40 Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosal no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), suspensiones (por ejemplo, acuosa, no acuosa), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, esparadrapos, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, así como parches, esparadrapos, vendas, apósitos, depósitos y reservorios.

45 Los comprimidos se pueden preparar mediante medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el compuesto en una forma suelta tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón-glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo, *p*-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromatizantes, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados, y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente, se puede proporcionar a los comprimidos un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Por lo general, las pomadas se preparan a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

65 Por lo general, las cremas se preparan a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol

polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

Por lo general, las emulsiones se preparan a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender opcionalmente simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como emulgente) o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el/los emulsionante/s con o sin estabilizante/s constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera, junto con el aceite y/o la grasa, constituye la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

Los emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que probablemente se usan en las formulaciones de emulsión farmacéuticas puede ser muy baja. Así pues, la crema debe ser preferentemente un producto lavable, no graso y que no manche con consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u de otros recipientes. Se pueden usar alquilésteres mono- o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicoldiéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, donde el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizado nasal, gotas nasales o mediante administración de aerosol por nebulizador, incluyendo soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, donde el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la manera en que se toma rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz.

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, por tratamiento de inhalación o de insuflación) incluyen las presentadas como un pulverizado de aerosol desde un envase presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas oculares en las que el compuesto se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se pueden presentar como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para el tratamiento mediante enema.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del compuesto, vehículos tales como los conocidos en la técnica como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen, líquidos estériles libres de pirógenos isotónicos acuosos o no acuosos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que se disuelve, suspende o proporciona de otro modo el compuesto (por ejemplo, en un liposoma u otras micropartículas). Dichos líquidos pueden contener además otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor deseado. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer o inyección de lactato de Ringer. Por lo general, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 100 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados monodosis o multidosis,

por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado criodesecado (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

5

Dosificación

El experto en la materia apreciará que las dosis apropiadas de los compuestos APSAC y de las composiciones que comprenden los compuestos APSAC pueden variar de un paciente a otro. En general, la determinación de la dosis óptima implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de varios factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto APSAC en particular, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción del compuesto APSAC, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección, y la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado, la salud general y el historial previo del paciente. La cantidad de compuesto APSAC y la vía de administración se determinarán, en última instancia, a discreción del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosis se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin causar sustanciales efectos secundarios dañinos o perjudiciales.

La administración se puede efectuar a una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, a dosis divididas a intervalos apropiados) en el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y las dosis de administración más eficaces son bien conocidos para los expertos en la materia, y variarán con la formulación usada para el tratamiento, el propósito de la terapia, la/s célula/s diana que se esté/n tratando y el sujeto que se esté tratando. Las administraciones únicas o múltiples se pueden llevar a cabo con el nivel de dosis y el patrón seleccionado por el médico, veterinario o clínico tratante.

En general, una dosis adecuada del compuesto APSAC está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similar, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y, por tanto, el peso real que debe usarse se aumenta proporcionalmente.

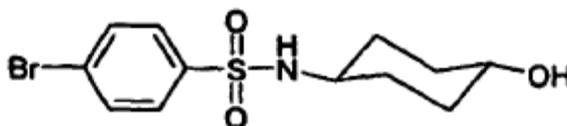
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención.

Síntesis química

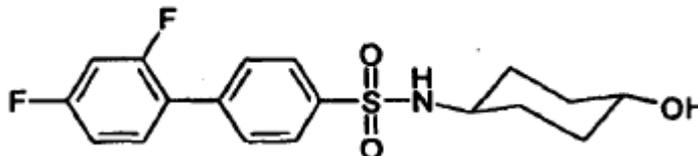
Síntesis 1

4-Bromo-*N*-(*trans*-4-hidrox ciclohexil)benzenosulfonamida (**ABD598**)



Método A: se disolvió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1 g) en DCM (30 ml). Se añadió clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (1 g), seguido de piridina (3 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas, dando una suspensión de color rojo ladrillo, y luego se vertió en HCl 2 M y se separó. Se recogió la fase orgánica y se lavó la fase orgánica con acetato de etilo. Se combinaron las dos fases orgánicas y se secó y evaporó la solución resultante, dando un residuo de color naranja. Se recrystalizó el residuo en acetato de etilo/gasolina, se filtró y se hirvió el polvo resultante con éter, y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ¹³C (62,5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31,0; 33,6; 30 51,8; 67,6; 125,9; 128,3; 132,1 y 141,5.

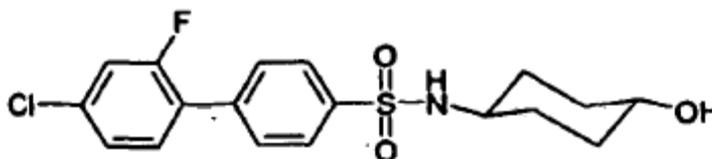
50

Síntesis 22',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD599**)

5

Método B: se disolvió **ABD598** (1,0 g) en una mezcla de tolueno (15 ml) y etanol (15 ml). Se añadió ácido 2,4-difluorofenilborónico (1 g), seguido de $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0,15 g). Se agitó la mezcla vigorosamente bajo N_2 y se añadió Na_2CO_3 2 M (15 ml). Se sometió la mezcla a reflujo con agitación durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2 . Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de NaCl. Tras secar (Na_2SO_4), se evaporó el disolvente, y el residuo marrón se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/gasolina), y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (0,4 g), RMN de ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 51,15 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,92 (1H, m), 3,28 (1H, m), 4,51 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,66 (2H, m), 7,74 (2H, d, $J = 8,2$ Hz) y 7,90 (2H, d, $J = 8,2$ Hz). MS, m/z: calculado: 367,11; encontrado: 367,32 (M).

15

Síntesis 34'-Cloro,2'-fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD655**)

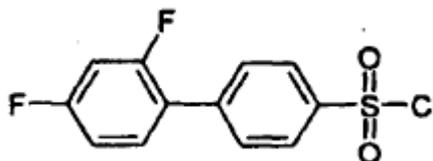
20

Usando un método análogo al Método B, con **ABD598** y ácido 4-cloro,2-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,11 (4H, m), 1,66 (4H, m), 2,94 (1H, s), 3,30 (1H, s), 4,49 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,68 (1H, m), 7,76 (2H, d, $J = 7,6$ Hz) y 7,91 (2H, d, $J = 8,2$ Hz). RMN de ^{13}C (62,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 31,1; 33,6; 51,8; 67,6; 116,7; 125,3; 125,9 (d; $J = 13,7$ Hz); 126,5; 129,7; 132,0; 133,9; 137,6; 141,8; 159,0 (d, $J = 251,0$ Hz). MS, m/z: calculado: 383,076; encontrado: 383,25 (M).

25

Síntesis 4

30 Cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo



35

Se añadió ácido 2,4-difluorofenilborónico (15 g, 129 mmol) a una solución de bromobenceno (19,8 g, 126 mmol) en DME (500 ml). A esto, se añadió una solución de carbonato de sodio (55,8 g, 520 mmol) en agua (260 ml). Se desgasificó la solución burbujeando argón a través de la mezcla, y luego se agitó bajo argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,5 g, 2,1 mmol) y se calentó la mezcla durante toda la noche a 90°C bajo argón. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua (150 ml) y acetato de etilo (500 ml). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con NaOH 2 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la capa negra de acetato de etilo sobre MgSO_4 , se añadió carbón vegetal, y se filtró la mezcla a través de un lecho corto de sílice. La evaporación de los disolventes dio 2,4-difluorobifenilo en forma de un aceite marrón, que cristalizó en reposo (21,2 g).

40

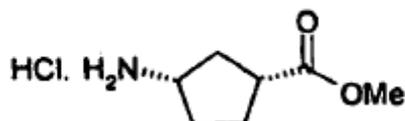
Se disolvió 2,4-difluorobifenilo (21,2 g, 111 mmol) en cloroformo (120 ml) y se añadió ácido clorosulfónico (12,5 ml, 188 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción al vacío, y se recogió el residuo en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). Se agitaron las fases orgánicas con salmuera, tras lo que se formó un sólido floculento. Se filtró y se lavó este con EtOAc y se secó, dando ácido 2',4'-difluorobifenil-4-sulfónico en forma de un sólido blanquecino (12,1 g).

45

Se suspendió ácido 2',4'-difluorobifenil-4-sulfónico (12,1 g, 47 mmol) en cloruro de tionilo (100 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos, cuando se añadió una cantidad catalítica de DMF seca, y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante otras 4 horas. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó el cloruro de tionilo y luego se separó el residuo azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml). La goma amarilla/naranja resultante se recogió en EtOAc (250 ml), y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la evaporación dieron el compuesto del título en forma de un aceite marrón que cristalizó al reposar (11 g).

Síntesis 5

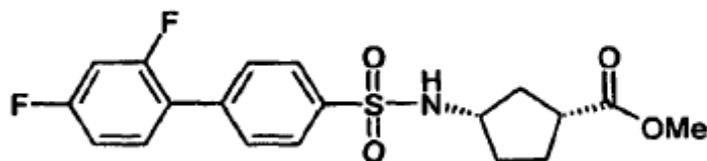
10 Clorhidrato de (1*R*,3*S*)-metil-3-aminociclopentanocarboxilato



Se agitó una suspensión de ácido (1*R*,3*S*)-3-aminociclopentanocarboxílico (500 mg, 3,8 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C, y se añadió cloruro de tionilo (1,40 ml, 19,3 mmol) gota a gota. Se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se evaporó la solución transparente resultante, se separó azeotrópicamente con metanol (2 x 5 ml), se secó al aire, y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (680 mg).

Síntesis 6

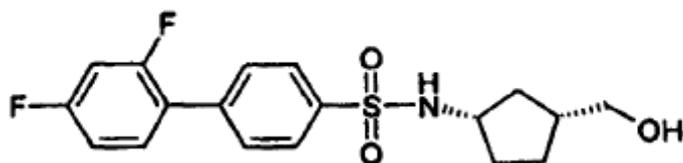
20 (1*R*,3*S*)-Metil-3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclopentanocarboxilato (**ABD773a**)



Usando un método análogo al Método A, usando (1*R*,3*S*)-metil-3-aminociclopentanocarboxilato y cloruro de 2',4'-difluorobifenil-4-sulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo pálido.

Síntesis 7

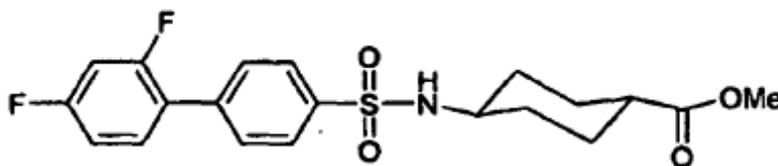
2',4'-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)ciclopentil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD773**)



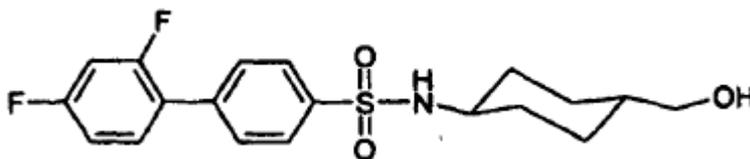
Se añadió una solución de LiAlH₄ 1 M en THF (1,85 ml, 1,85 mmol) gota a gota a una solución agitada de ABD773a (148 mg, 0,37 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se dividió la mezcla entre agua (10 ml) y EtOAc (20 ml), se separó y se extrajo la capa acuosa con más EtOAc (10 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetona al 20 %/hexano), y se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma marrón clara (133 mg). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,24 -1,27 (2H, m), 1,50-1,58 (2H, m), 1,66 -1,76 (2H, m), 1,96 - 2,08 (1 H, m), 2,12 - 2,22 (1H, m), 3,59 (2H, m), 3,70 - 3,78 (1H, m), 5,25 - 5,30 (1H, m), 6,90 - 7,10 (2H, m), 7,42 - 7,48 (1H, m), 7,63 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,93 (2H, d, *J* = 8 Hz). MS, m/z: calculado: 367,11; encontrado: 368,07 (M+H).

Síntesis 8*trans*-4-Aminociclohexanocarboxilato de metilo

5 Se agitó una suspensión de ácido *trans*-4-amino-ciclohexancarboxílico (5,0 g, 34,9 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió SOCl₂ (7,14 ml, 11,7 g, 98,4 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Se disolvió el sólido, dando una solución marrón, que se agitó durante toda la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando un sólido marrón, que se trituró con éter, se volvió a disolver en metanol (20 ml) y se volvió a evaporar, dando un sólido marrón ligeramente pegajoso (6,52 g). Se disolvió una parte del producto (820 mg) en metanol (10 ml) y se dividió en dos lotes, cada uno de los cuales se cargó en una columna SCX de 5 g. Se eluyeron estos con MeOH (2 x 10 ml) y luego con NH₃/MeOH 2 M (4 x 10 ml), y se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido beis (425 mg combinados).

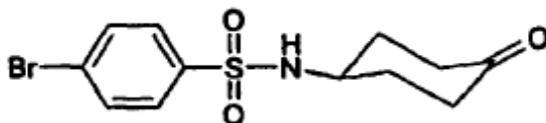
15 Síntesis 94-(2',4'-Difluorobifenil-4-ilsulfonamido)*trans*-ciclohexanocarboxilato de metilo (**ABD776a**)

20 Usando un método análogo al Método A con cloruro de 2',4'-difluorobifenil-4-sulfonilo y *trans*-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Síntesis 1025 2',4'-Difluoro-*N*-(4-(*trans*-hidroximetil)ciclohexil)bifenil-4-suifonamida (**ABD776**)

30 Se enfrió una solución de ABD776a (100 mg, 0,24 mmol) en THF seco (10 ml) hasta 0 °C bajo argón, y se añadió LiAlH₄ 1 M en THF (1,22 ml, 1,22 mmol) con una jeringa. Se agitó la mezcla durante toda la noche, dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente. Entonces, se enfrió la solución hasta 0 °C, antes de añadirse solución saturada de NH₄Cl (5 ml) y EtOAc (20 ml). Se filtró la mezcla a través de Celite y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con más EtOAc (3 x 5 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl 1 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes proporcionó una goma marrón, que se purificó mediante cromatografía SP4 (cartucho de SiO₂ Isolute II de 10 g, acetona al 10-30 %/hexano), dando una goma marrón clara. La purificación final mediante HPLC de fase inversa (NH₄OH al 40-48,5 %/H₂O en CH₃CN) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,99 (2H, c, *J* = 9 Hz), 1,18 (2H, c, *J* = 9 Hz), 1,34 -1,45 (1H, m), 1,78 (2H, d, *J* = 12 Hz), 1,93 (2H, d, *J* = 12 Hz), 3,07 - 3,19 (1H, m), 3,42 (2H, t, *J* = 5 Hz), 4,32 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6,88 - 7,02 (2H, m), 7,38 - 7,46 (1H, m), 7,65 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,94 (2H, d, *J* = 8 Hz). MS, m/z: calculado: 381,121; encontrado: 381,59 (M).

40

Síntesis 114-Bromo-*N*-(4-oxociclohexil)bencenosulfonamida (**ABD777b**)

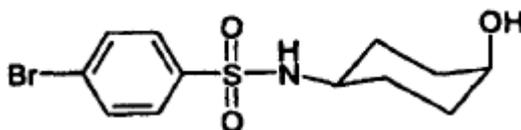
5

Se preparó reactivo de Jones disolviendo CrO_3 (1,33 g, 13,3 mmol) en H_2SO_4 concentrado (1,15 ml) y diluyendo la mezcla hasta 5 ml con agua. Se agitó una solución de ABD598 (390 mg, 1,17 mmol) en acetona (15 ml) a temperatura ambiente y se añadió reactivo de Jones gota a gota hasta que se mantuvo un color naranja. La TLC que se había completado el consumo del material de partida y la formación de un nuevo compuesto menos polar. Se filtró la mezcla a través de Celite, se evaporó el disolvente y se recogió el residuo en EtOAc (50 ml). Se lavó la solución con agua (2 x 10 ml) y solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (2 x 10 ml), y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (390 mg).

10

Síntesis 12

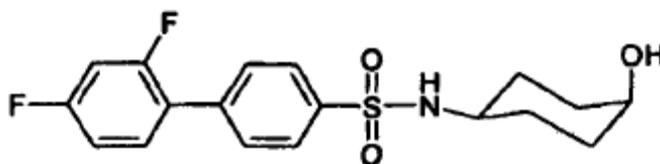
15

4-Bromo-*N*-(cis-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (**ABD777a**)

20

Se enfrió una solución de **ABD777b** (205 mg, 0,62 mmol) en THF seco (5 ml) hasta 0 °C bajo argón. Se añadió LS-Selectrida 1 M en THF (1,32 ml, 1,32 mmol) con una jeringa y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió agua (1 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos antes de diluirla con EtOAc (20 ml) y HCl 1 M (4 ml). Se separaron las capas, y se lavó la fase orgánica con agua (5 ml) y salmuera (5 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación de los disolventes proporcionó un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía SP4 (cartucho de SiO_2 Isolute II de 20 g, eluyendo con acetona al 0-40 %/hexano), y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (165 mg).

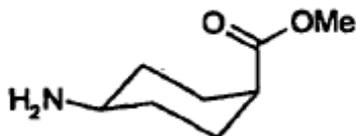
25

Síntesis 132',4'-Difluoro-*N*-(cis-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD777**)

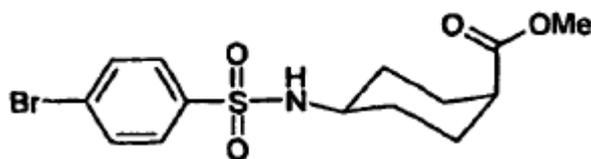
30

Método C: se agitaron **ABD777a** (160 mg, 0,48 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (113 mg, 0,72 mmol) y solución Na_2CO_3 1 M (1 ml, 1 mmol) en DME, y se purgó el matraz con argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17 mg, 0,02 mmol) y se dispuso el matraz en un baño de aceite que se había calentado previamente hasta 90 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla, se vertió en EtOAc (30 ml), y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Se secaron los disolventes sobre MgSO_4 y se evaporaron proporcionando un aceite oscuro, que se purificó mediante cromatografía SP4 dos veces (columna de SiO_2 Isolute II de 20 g, eluyendo con acetona al 0-40 %/hexano, después una columna de SiO_2 Isolute II de 10 g, eluyendo con acetona al 0-40 %/hexano), dando un sólido vítreo incoloro. Se trituró este con éter/hexano, y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,24 - 1,40 (4H, m), 1,40 - 1,59 (4H, m), 2,98 (1H, sa), 3,55 (1 H, sa), 4,32 (1 H, d, $J = 3$ Hz), 7,21 (1H, td, $J = 17, 2$ Hz), 7,40 (1H, td, $J = 20, 3$ Hz), 7,60 - 7,80 (3H, m) y 7,88 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS, m/z: calculado: 367,105; encontrado: 367,31 (M).

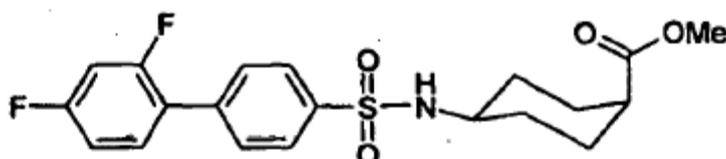
40

Síntesis 14*cis*-4-Aminociclohexanocarboxilato de metilo

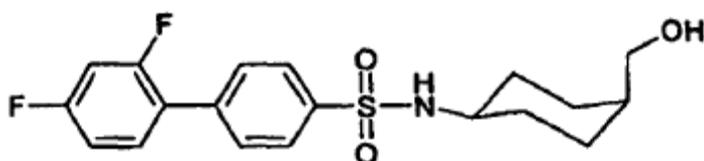
5 Se agitó una suspensión de ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (5,0 g, 34,9 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente y se añadió SOCl₂ (7,1 ml, 98,4 mmol) gota a gota durante 20 minutos, haciendo que el sólido se disolviera. Se agitó la solución durante toda la noche y se eliminó el metanol a presión reducida. Se trituró el sólido residual con éter dietílico y se secó al aire, y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (6,0 g).

Síntesis 15Metil-4-(4-bromofenilsulfonamido)*cis*-ciclohexanocarboxilato (**ABD781b**)

15 Usando un método análogo al Método A con cloruro de 4-bromofenilsulfonilo y metil-*cis*-4-aminociclohexanocarboxilato, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido.

Síntesis 16Metil-4-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)*cis*-ciclohexanocarboxilato (**ABD781a**)

25 Usando un método análogo al Método A con cloruro de 2',4'-difluorofenilsulfonilo y **ABD781b**, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma naranja.

Síntesis 172',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-4-(hidroximetil)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD781**)

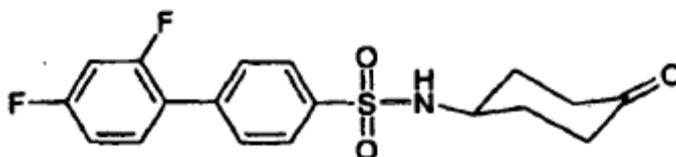
35 Se enfrió una solución de **ABD781a** (123 mg, 0,30 mmol) en THF seco (3 ml) bajo argón a 0 °C y se añadió LiAlH₄ 1 M en THF (1,5 ml, 1,5 mmol) con una jeringa. Se agitó la mezcla durante 2 horas, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Entonces, se añadieron hielo y agua, y se ajustó la mezcla a pH 2 con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía de columna (SiO₂, acetona al 30 %-

40 %/hexano), y después la trituración con éter/hexano dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (64 mg). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,15 - 1,30 (2H, m), 1,50 - 1,70 (7H, m), 3,45 - 3,56 (3H, m), 4,63 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 6,91 - 7,04 (2H, m), 7,43 (1H, td, $J = 9$ Hz, 7 Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,93 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS, m/z: calculado: 381,12; encontrado: 381,25 (M).

5

Síntesis 18

2',4'-Difluoro-*N*-(4-oxociclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD786**)



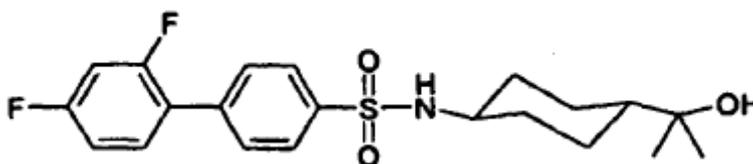
10

Usando un método análogo al Método C, con **ABD777b** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,63 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,25 (4H, m), 3,51 (1H, ma), 7,22 (1H, td, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7,41 (1 H, ddd, $J = 12$ Hz, 8 Hz, 3 Hz), 7,65 (1H, td, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 7,74 (2H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,97 (1 H, sa). MS, m/z: calculado: 365,09; encontrado: 365,52 (M).

15

Síntesis 19

2',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD794**)



20

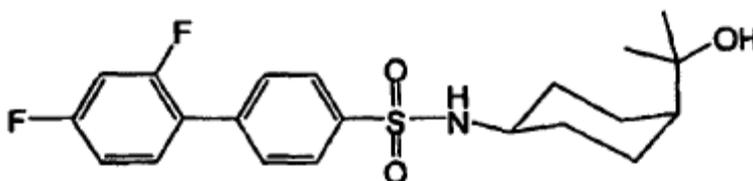
Se enfrió una solución de **ABD776a** (100 mg, 0,24 mmol) en THF seco (10 ml) bajo argón hasta 0 °C. Se añadió solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en Et_2O (25 ml, 0,75 mmol) con una jeringa, y se agitó la mezcla durante 2 horas, dejándola calentar hasta la temperatura ambiente. Se enfrió la solución hasta 0 °C y se añadió solución saturada de NH_4Cl (2 ml), seguida de agua para disolver los sólidos. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml) y se lavaron los extractos combinados con salmuera (5 ml) y agua (5 ml), y se secaron sobre MgSO_4 . Se evaporaron los disolventes, proporcionando una goma marrón, que se purificó mediante cromatografía SP4 (cartucho de SiO_2 Isolute II de 10 g, acetona al 10-40 %/hexano), dando un sólido vítreo (64 mg). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco mediante HPLC de fase inversa (NH_4OH al 50-55 %/ CH_3CN) (31 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (6H, s), 1,00 - 1,30 (4H, m), 1,81 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,95 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3,05 - 3,16 (1 H, m), 4,29 (1 H, d, $J = 7$ Hz), 6,89 - 7,02 (2H, m), 7,43 (1 H, m), 7,63 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,93 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS, m/z: calculado: 409,152; encontrado: 409,59 (M).

25

30

Síntesis 20

35 2',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD795**)



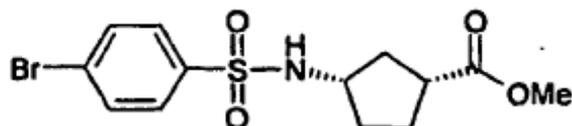
40

Se enfrió una solución de **ABD781a** (300 mg, 0,73 mmol) en THF seco (10 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en Et_2O (0,97 ml, 2,93 mmol) con una jeringa. Se retiró el baño de aceite y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió solución saturada de NH_4Cl (2 ml) y se agitó la mezcla otros 10 minutos antes de diluirla con agua (10 ml) y éter dietílico (20 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se evaporaron, dando un sólido espumoso blanquecino. Se trituró este con éter dietílico/hexano (1:1, 3 x 5 ml), y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco (250 mg). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

0,96 (6H, s), 1,06 (1H, s t, $J = 6$ Hz), 1,16 - 1,34 (4H, m), 1,39 - 1,47 (2H, m), 1,53 - 1,60 (2H, m), 3,22 (1H, s), 7,22 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7,39 (1 H, t, $J = 9$ Hz), 7,60 - 7,70 (1H, m), 7,72 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,88 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS, m/z: calculado: 409,152; encontrado: 409,59 (M).

5 Síntesis 21

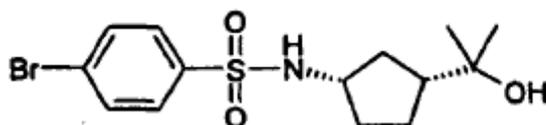
(1*R*,3*S*)-Metil-3-(4-bromofenilsulfonamido)ciclopentanocarboxilato (**ABD796b**)



10 Usando un método análogo al Método A, con (1*R*,3*S*)-metil-3-aminociclopentanocarboxilato y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma marrón claro.

Síntesis 22

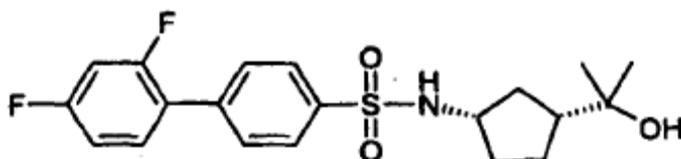
15 4-Bromo-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)bencenosulfonamida (**ABD796a**)



20 Se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M en éter (360 ml, 1,08 mmol) a una solución agitada de **ABD796b** (130 mg, 0,36 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió solución saturada de cloruro de amonio (3 ml) y se separó la capa de THF. Se extrajo la fase acuosa con THF (2 x 10 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de una goma marrón.

Síntesis 23

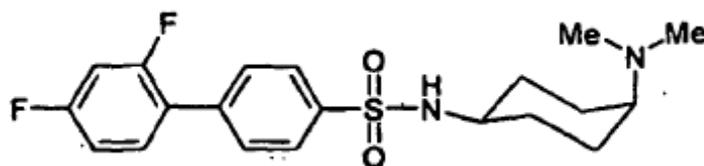
25 2',4'-Difluoro-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD796**)



30 Usando un método análogo al Método C con **ABD796a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,40 - 1,45 (2H, m), 1,50 - 1,70 (4H, m), 1,80 - 1,95 (2H, m), 3,71 - 3,74 (1H, m), 5,53 (1 H, d, $J = 9$ Hz), 6,90 - 7,10 (2H, m), 7,35 - 7,45 (1H, m), 7,63 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,93 (2H, d, $J = 8$ Hz). MS, m/z: calculado: 395,137; encontrado: 395,59 (M).

Síntesis 24

35 *N*-(*cis*-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD798**)

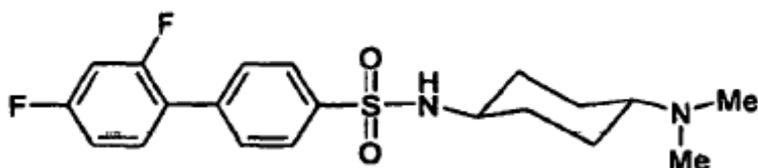


40 Se agitó una solución de **ABD786** (200 mg, 0,55 mmol) en THF seco (5 ml) a temperatura ambiente y se añadió dimetilamina 2 M en THF (0,55 ml, 1,10 mmol) con una jeringa. Se enfrió la solución hasta 0 °C bajo argón y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0,71 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C

5 durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que la reacción no se había completado, por lo que se añadieron más dimetilamina 2 M en THF (0,5 ml, 1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,47 mmol). Tras otras 24 horas, se añadió NaOH 2 M (3 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (2 x 10 ml). Se secaron los disolventes orgánicos combinados sobre MgSO₄ y luego se evaporaron, proporcionando un aceite amarillo viscoso. Se disolvió este en MeOH (5 ml) y se cargó sobre una columna de SCX-2 de 5 g, que se eluyó con MeOH (2 x 10 ml) y luego con NH₃ al 25 % 2 M/MeOH en DCM (5 x 10 ml). Se combinaron las fracciones que contenían un componente activo a la radiación UV y se evaporaron, proporcionando el compuesto diana en forma de un aceite amarillo pálido (230 mg, mezcla (1:1) de isómeros). Se separó la mezcla de isómeros en bruto (150 mg) mediante HPLC preparativa, y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,15 - 1,31 (2H, m), 1,53 - 1,75 (2H, sa), 1,85 (2H, da, *J* = 6 Hz), 1,95 (2H, da, *J* = 6 Hz), 2,13 (1 H, ta, *J* = 5 Hz), 2,24 (6H, s), 3,13 (1 H, ta, *J* = 5 Hz), 4,35 (1H, sa), 6,92 - 7,02 (2H, m), 7,44 (1H, td, *J* = 9 20 Hz, 7 Hz), 7,63 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,93 (2H, d, *J* = 8 Hz). MS, m/z: calculado: 394,153; encontrado: 394,29 (M).

15 Síntesis 25

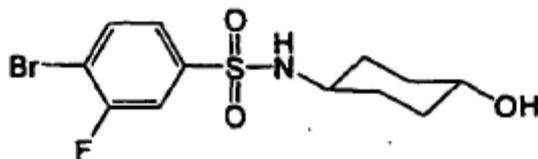
N-(*trans*-4-(Dimetilamino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD799**)



20 Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco mediante HPLC preparativa de la mezcla de isómeros obtenida en la síntesis anterior. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 - 1,75 (8H, m), 2,07 (1H, sa), 2,23 (6H, s), 3,45 (1 H, sa), 4,58 (1 H, sa), 6,92 - 7,02 (2H, m), 7,44 (1H, td, *J* = 9 Hz, 7 Hz), 7,63 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,92 (2H, d, *J* = 8 Hz). MS, m/z: calculado: 394,153; encontrado: 394,29 (M).

25 Síntesis 26

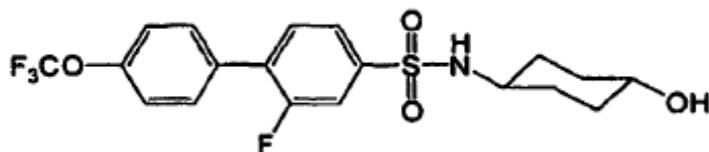
4-Bromo-3-fluoro-N-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)benzenosulfonamida (**ABD665a**)



30 Método D: se disolvió cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo (1 g) en DCM (30 ml). Se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (1 g) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se añadió piridina (3 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas, se vertió en HCl 2 M y se separó. Se recogió la fase orgánica y se lavó la fase orgánica con acetato de etilo. Se combinaron las dos fases orgánicas, y se secó y evaporó la solución resultante, dando un residuo blanquecino. Se recristalizó el residuo en éter dietílico/gasolina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

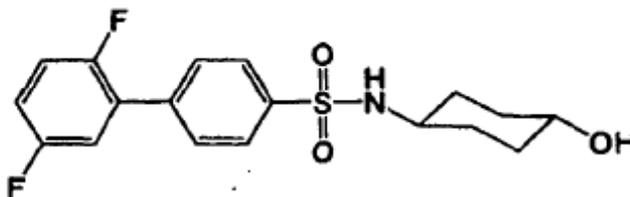
35 Síntesis 27

2-Fluoro-N-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD665**)



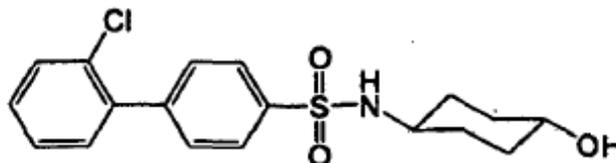
40 Usando un método análogo al Método B, con **ABD665a** y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,06 - 1,20 (4H, m), 1,66 (4H, m), 2,97 15 (1H, sa), 3,32 (1H, sa), 4,51 (1 H, d, *J* = 4,3 Hz), 7,52 (2H, d, *J* = 8,2 Hz), y 7,74 (6H, m).

45

Síntesis 282',5'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD679**)

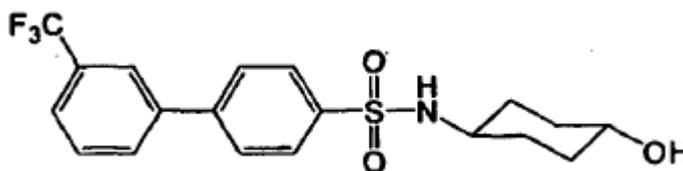
5 Usando un método análogo al Método B, con **ABD598** y ácido 2,5-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,02 - 1,20 (4H, m), 1,60 - 1,72 (4H, m), 2,94 (1 H, m), 3,29 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,32 (1H, m), 7,42 (1 H, m), 7,52 (1 H, m), 7,73 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), y 7,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz). MS, m/z: calculado: 367,11; encontrado: 366,1 (M-1).

10

Síntesis 292'-Cloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD682**)

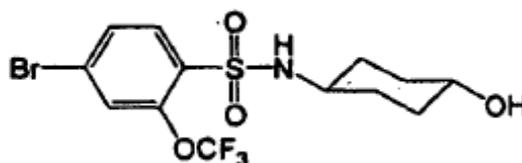
15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD598** y ácido 2-clorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,01 - 1,20 (4H, m), 1,60 - 1,72 (4H, m), 2,94 (1H, m), 3,29 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,45 (3H, m), 7,59 (1 H, m), 7,63 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (1 H, m), y 7,88 (2H, 50 d, $J = 8,4$ Hz). MS, m/z: calculado: 365,09; encontrado: 364,6 (M-1).

20

Síntesis 30*N*-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD683**)

25 Usando un método análogo al Método B, con **ABD598** y ácido 3-trifluorometilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,00 - 1,20 (4H, m), 1,59 - 1,71 (4H, m), 2,92 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,68 - 7,78 (3H, m), 7,89 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), y 8,06 (2H, m). MS, m/z: calculado: 399,11; encontrado: 398,5 (M-1).

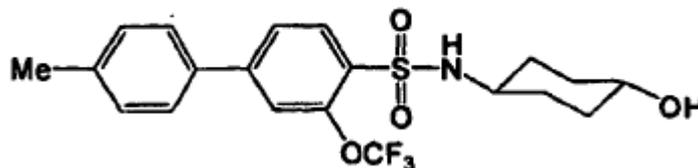
30

Síntesis 314-Bromo-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (**ABD684a**)

35 Usando un método análogo al Método D, con cloruro de 4-bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonilo y *trans*-4-aminociclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis 32

N-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-4'-metil-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD684**)

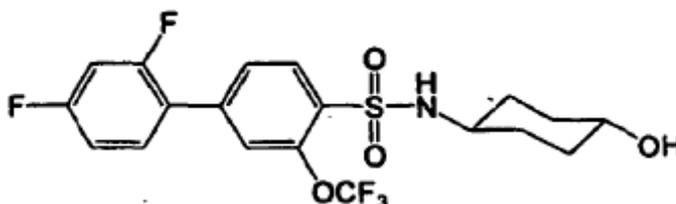


5 Usando un método análogo al Método B, con **ABD684a** y ácido 4-metilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,07 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,72 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,05 (1H, m), 3,27 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,66 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,84 (2H, m) y 7,97 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz). MS, m/z: calculado: 429,12; encontrado: 428,5 (M-1).

10

Síntesis 33

2',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD689**)

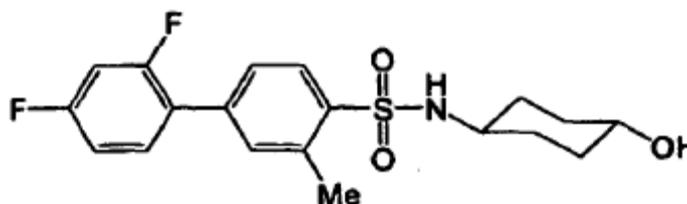


15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD684a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,08 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,63 -1,76 (4H, m), 3,09 (1H, m), 3,31 (1H, m), 4,50 (1 H, m), 7,26 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,48 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,65 (1 H, s), 7,71 (2H, m), 7,92 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) y 8,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). MS, m/z: calculado: 451,09; encontrado: 450,5 (M-1).

20

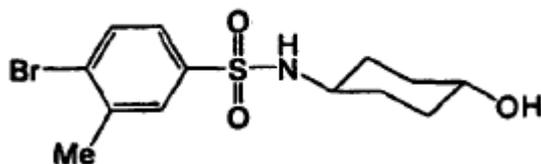
Síntesis 34

2',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbifenil-4-sulfonamida (**ABD699**)



25 Usando un método análogo al Método D, con cloruro de 2',4'-difluoro-3-metilbifenilsulfonilo y *trans*-4-aminociclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente que solidificó en reposo. RMN de ^1H (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,10 (2H, m), 1,29 (2H, m), 1,58 - 1,75 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,94 (1H, sa), 3,31 (1H, sa), 4,50 (1H, s), 7,20 (1H, ta), 7,37 (1H, ta), 7,52 (2H, m), 7,63 (1 H, da), 7,72 (1H, da) y 7,90 (1 H, da).

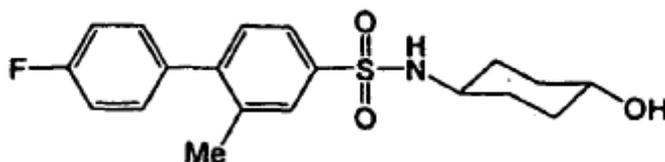
30

Síntesis 354-Bromo-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-metilbencenosulfonamida (**ABD702a**)

5 Usando un método análogo al Método D, con cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo y *trans*-4-amino-ciclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis 36

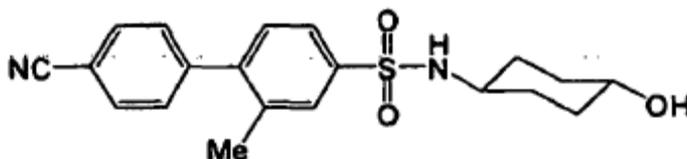
10 4'-Fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metilbifenil-4-sulfonamida (**ABD702**)



15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD702a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,05 -1,21 (4H, m), 1,71 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,91 (1H, m), 3,30 (1H, m), 4,47 (1H, m), 7,29 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (3H, m), 7,67 (2H, m) y 7,89 (1H, s). MS, m/z: calculado: 363,13; encontrado: 362,73 (M).

Síntesis 37

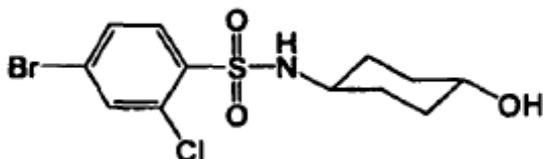
20 4'-Ciano-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metilbifenil-4-sulfonamida (**ABD703**)



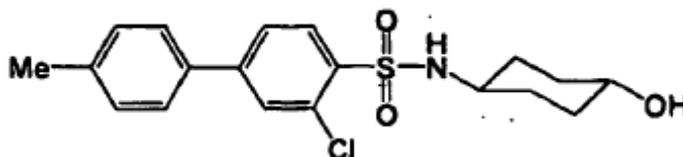
25 Usando un método análogo al Método B, con **ABD702a** y ácido 4-cianofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,05 - 1,21 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,93 (1H, m), 3,28 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,68 (2H, m), 7,75 10 (1H, s) y 7,89 (2H, d, $J = 8,1$ Hz). MS, m/z: calculado: 370,14; encontrado: 369,7 (M).

Síntesis 38

30 4-Bromo-2-cloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (**ABD704a**)

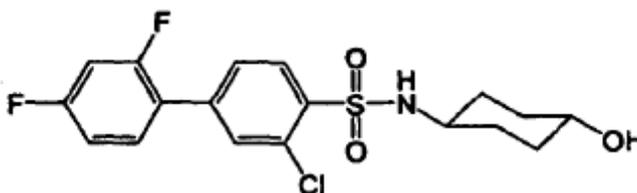


35 Usando un método análogo al Método D, con cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo y *trans*-4-amino-ciclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis 393-Cloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-4'-metilbifenil-4-sulfonamida (**ABD704**)

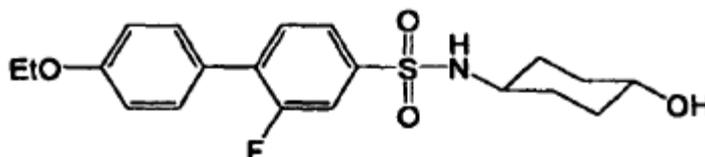
5 Usando un método análogo al Método B, con **ABD704a** y ácido 4-metilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,70 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,22 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,57 (1H, m), 7,33 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,95 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 8,1$ Hz) y 8,15 (1H, d, $J = 7,5$ Hz). MS, m/z: calculado: 379,10; encontrado: 378,20 (M-1).

10

Síntesis 403-Cloro-2',4'-difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD705**)

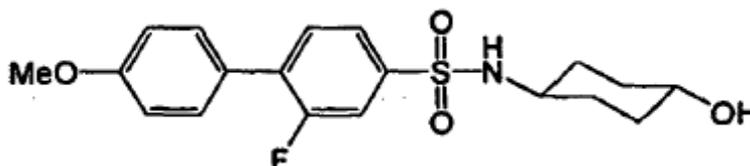
15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD704a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,08 (2H, m), 1,26 (2H, m), 1,67 (4H, m), 2,99 (1H, sa), 3,28 (1 H, m), 4,51 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,24 (1 H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,69 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,81 (1 H, s), 7,93 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz) y 8,07 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

20

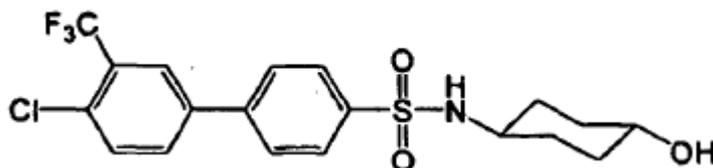
Síntesis 414'-Etoxi-2-fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD706**)

25 Usando un método análogo al Método B, con **ABD665a** y ácido 4-etoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,05 - 1,16 (4H, m), 1,34 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,69 (4H, m), 2,94 (1H, m), 3,29 (1H, m), 4,08 (2H, c, $J = 6,9$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 7,2$ Hz) y 7,66 - 7,77 (4H, m). MS, m/z: calculado: 393,14; encontrado: 392,47 (M-1).

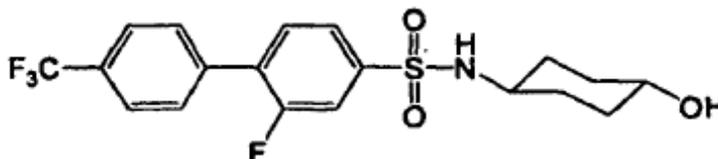
30

Síntesis 422-Fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-4'-metoxibifenil-4-sulfonamida (**ABD710**)

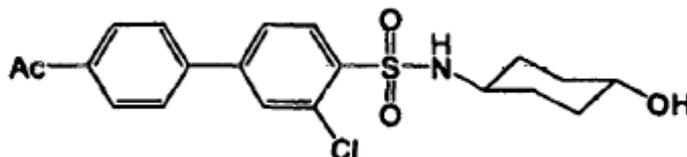
35 Usando un método análogo al Método B, con **ABD665a** y ácido 4-metoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,15 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,99 (1 H, sa), 3,32 (1H, m), 3,81 35 (3H, s), 4,50 (1H, s), 7,06 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,55 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,70 (3H, m) y 7,82 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Síntesis 434-Cloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD712**)

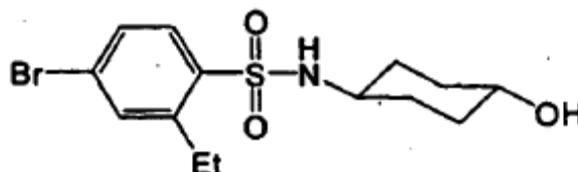
5 Usando un método análogo al Método B, con **ABD598** y ácido 4-cloro-3-trifluorometilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): δ 31,1; 33,6; 51,8; 67,6; 126,8; 127,1; 127,3; 127,6; 127,9; 130,8; 132,5; 138,1; 140,8 y 142,0. RMN de ^1H (DMSO- d_6): 8 1,05 - 1,22 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,93 (1H, sa), 3,32 (1H, sa), 4,51 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,75 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 7,9$ Hz) y 8,12 (1 H, s).

Síntesis 442-Fluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-4'-(trifluorometil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD714**)

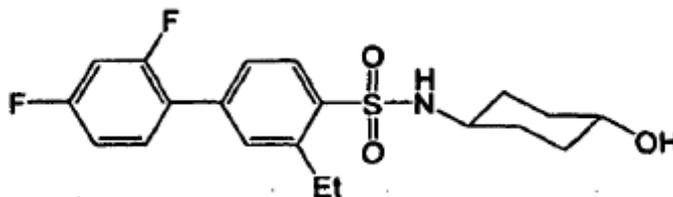
15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD665a** y ácido 4-trifluorometilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,05- 1,17 (4H, m), 1,68 (4H, m), 2,96 (1H, m), 3,29 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 4,2$ Hz) y 7,59 - 7,87 (7H, m). MS, m/z: calculado: 417,10; encontrado: 416,3 (M-1).

Síntesis 454'-Acetil-3-cloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD716**)

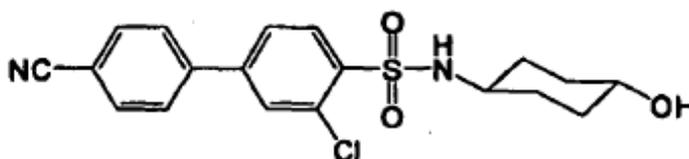
25 Usando un método análogo al Método B, con **ABD704a** y ácido 4-acetilfenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,06 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,63 - 1,76 (4H, m), 2,62 (3H, s), 2,97 (1H, m), 3,28 (1H, m), 4,48 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 7,90 (2H, m), 7,95 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,04 (2H, m) y 8,07 (2H, d, $J = 9,0$ Hz). MS, m/z: calculado: 407,10; encontrado: 406,5 (M-1), 408,3 (M+1).

Síntesis 464-Bromo-2-etil-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bencenosulfonamida (**ABD730a**)

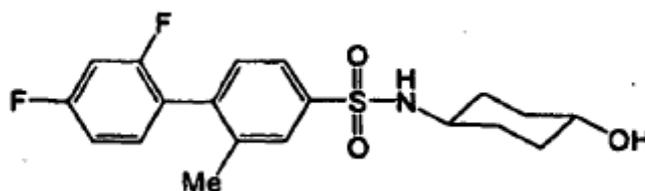
35 Usando un método análogo al Método D, con cloruro de 4-bromo-2-etilbencenosulfonilo y *trans*-4-aminociclohexanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis 473-Etil-2',4'-difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD730**)

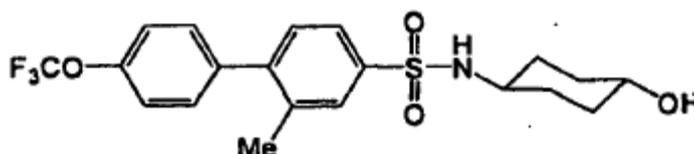
5 Usando un método análogo al Método B, con **ABD730a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,08 (2H, m), 1,23 (2H, m), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,68 (4H, m), 2,97 (1 H, m), 3,01 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 3,26 (1H, m), 4,48 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,63 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) y 7,92 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). MS, m/z: calculado: 395,14; encontrado: 394,3 (M-1).

Síntesis 483-Cloro-4'-ciano-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD732**)

15 Usando un método análogo al Método B, con **ABD704a** y ácido 4-cianofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): δ 31,0; 33,7; 51,9; 67,7; 111,6; 118,6; 126,3; 128,2; 130,2; 131,2; 131,5; 133,0; 138,8; 141,5 y 143,2. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,03 (2H, m), 1,31 (2H, m), 1,67 (4H, m), 2,97 (1 H, sa), 3,30 (1 H, sa), 4,51 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz) y 7,87 - 8,10 (8H, m).

Síntesis 492',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-2-metilbifenil-4-sulfonamida (**ABD735**)

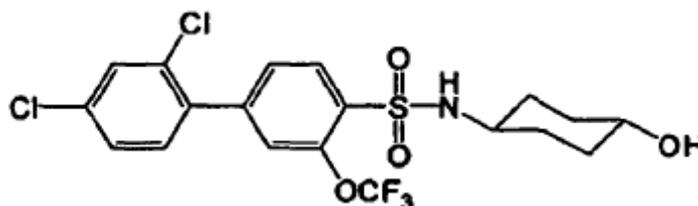
25 Usando un método análogo al Método B, con **ABD702a** y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1,11 (4H, m), 1,68 (4H, m), 2,20 (3H, s), 2,93 (1H, sa), 3,32 (1H, sa), 4,50 (1H, s), 7,19 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,40 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,69 (2H, m) y 7,77 (1H, s). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$): δ 19,6; 31,1; 33,6; 51,7; 67,6; 104,2 (m), 111,9 (m), 123,4, 123,7, 127,5 (dd, $J = 14,7$; 8,7 Hz), 130,9; 132,7; 137,5; 138,0; 142,0; 158,8 (dd, $J = 246,1$, 11,7 Hz) y 162,0 (dd, $J = 250,0$, 13,7 Hz). MS, m/z: calculado: 381,12; encontrado: 380,7 (M).

Síntesis 50*N*-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD742**)

Usando un método análogo al Método B, con **ABD702a** y ácido 4-trifluorometoxifenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,06 - 1,22 (4H, m), 1,70 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,94 (1 H, sa), 3,31 (1H, sa), 4,51 (1 H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,43 (3H, m), 7,53 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,69 (2H, m) y 7,76 (1H, s). RMN de ^{13}C (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 20,2; 31,1; 33,6; 51,7; 67,6; 120,9; 123,9; 128,0; 130,4; 130,9; 136,2; 139,1; 141,4; 143,4 y 147,9.

Síntesis 51

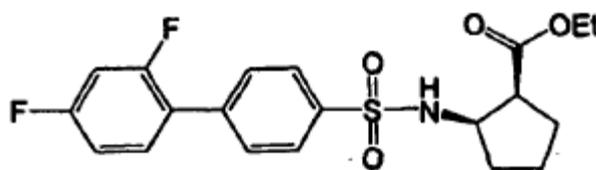
2',4'-Dicloro-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD756**)



Usando un método análogo al Método B, con **ABD684a** y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN de ^1H (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,10 (2H, m), 1,27 (2H, m), 1,69 (4H, m), 3,08 (1H, sa), 3,32 (1H, sa), 4,52 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,58 (3H, m), 7,62 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,93 (1H, da) y 8,02 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).

Síntesis 52

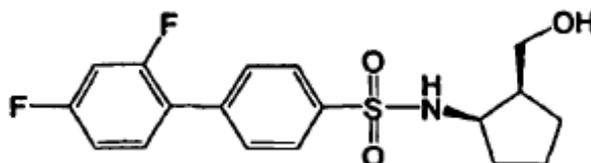
Carboxilato de etil-*cis*-2-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclopentano (**ABD769a**)



Se agitaron clorhidrato de etil-*cis*-2-aminociclopentanocarboxilato (390 mg, 2,0 mmol) y cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo (480 mg, 1,67 mmol) en DCM (5 ml), y se añadió piridina (400 μl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche, tras lo que la TLC indicó que ambos materiales de partida todavía estaban presentes. Se añadieron DMAP (10 mg) y más piridina (1 ml), y se continuó agitando durante 24 horas más, cuando la TLC indicó que no quedaban materiales de partida y se hubo formado un nuevo compuesto. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (10 ml) y agua (5 ml), y se añadió HCl conc. (1,5 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se separaron las capas y se lavó el DCM con agua (2 x 5 ml), se secó (membrana hidrófoba) y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre SiO_2 (cartucho Isolute II de 70 g, SP4), eluyendo con acetona al 0-40 %/hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (410 mg, 60 %).

Síntesis 53

2',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-2-(hidroximetil)ciclopentil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD769**)

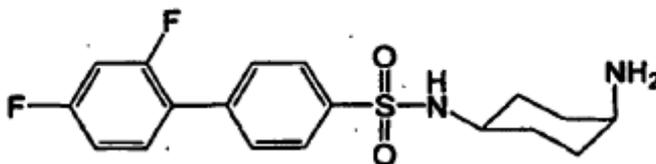


Se enfrió una solución de **ABD769a** (100 mg, 0,24 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón hasta 0 $^{\circ}\text{C}$ y se añadió LiAlH_4 (1 M en THF, 1,22 ml, 1,22 mmol) con una jeringa. Tras 15 minutos, se retiró el baño con hielo y se agitó la solución durante toda la noche a temperatura ambiente. Entonces, se volvió a enfriar la mezcla hasta 0 $^{\circ}\text{C}$ y se añadió THF seco (10 ml), seguido de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (~1 g). Se agitó la suspensión durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se filtró. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido vítreo incoloro, que se trituró con

éter y hexano a baja temperatura, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (64 mg, 73 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,20 - 1,65 (6H, m), 1,89 (1H, sa), 3,15 - 3,25 (1 H, m), 3,43 - 3,58 (2H, m), 7,21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 10$ Hz), 7,64 (1H, c, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,86 (2H, d, $J = 8$ Hz).

5 Síntesis 54

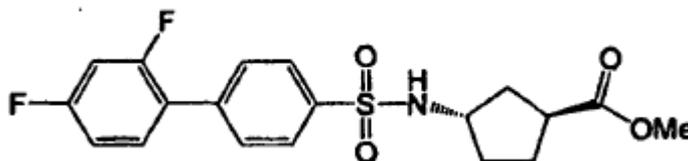
N-(*cis*-4-Aminociclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD812**)



10 Se agitó *N*-(*cis*-4-(2,4-dimetoxibencilamino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (véase **ABD787a**) (52 mg, 0,10 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y agua (1 ml), y se añadió nitrato de amonio cérico (144 mg, 0,26 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante toda la noche y luego se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml). Se extrajeron los lavados con EtOAc (5 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 . Tras la evaporación de los disolventes, se cargó el residuo sobre una columna SCX de 1 g y se eluyó con MeOH y luego con NH_3 2 M al 20 %/MeOH en DCM. Se purificó el material resultante mediante cromatografía (cartucho Isolute II de 2 g), eluyendo con NH_3 2 M al 0-10 %/MeOH en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (9 mg, 25 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,86 - 0,98 (2H, m), 1,09 - 1,26 (2H, m), 1,55 - 1,68 (4H, m), 2,40 (1H, sa), 2,87 (1H, sa), 4,12 (1H, sa), 7,22 (1H, td, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,40 (1H, td, $J = 10$ Hz, 2,5 Hz), 7,65 (1H, c, $J = 7$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 9$ Hz) y 7,85 (2H, d, $J = 9$ Hz). LCMS: (MH) $^+$ = 367.

20 Síntesis 55

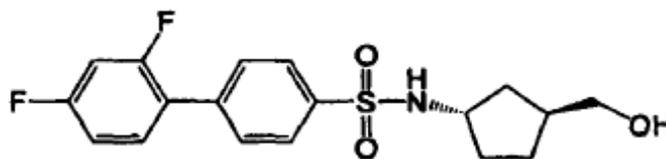
(1*S*,3*S*)-Metil-3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclopentanocarboxilato (**ABD813a**)



25 Usando un método análogo al Método A, con clorhidrato de metil-(1*S*,3*S*)-3-aminociclopentanocarboxilato y 2',4'-difluorobifenilsulfonil cloruro de, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (61 %).

30 Síntesis 56

2',4'-Difluoro-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(hidroximetil)ciclopentil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD813**)



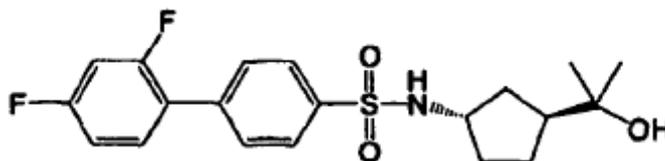
35 Se enfrió una solución de **ABD813a** (105 mg, 0,27 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió LiAlH_4 (1 M en THF, 1,33 ml, 1,33 mmol) con una jeringa. Tras 5 minutos, se retiró el baño con hielo y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras volver a enfriar hasta 0 °C, se inactivó la reacción mediante la adición de $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (~500 mg) con cuidado. Una vez detenido el burbujeo, se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de filtrarla, enjuagando bien los sólidos con EtOAc.

40 La evaporación del disolvente proporcionó el producto en bruto en forma de un sólido vítreo incoloro que se purificó mediante cromatografía repetida sobre SiO_2 (acetona/hexano) y, finalmente, trituración con Et_2O , dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (6 mg, 6 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20 - 1,52 (3H, m), 1,60 - 1,73 (2H, m), 1,76 - 1,90 (2H, m), 2,24 (1H, quintuplete, $J = 7$ Hz), 3,48 (2H, sa), 3,71 (1 H, c, $J = 6$ 15 Hz), 4,56 (1H, d, $J = 7$ Hz), 6,94 - 7,00 (2H, m), 7,43 (1H, c, $J = 7$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 7,93 (2H, d, $J = 8$ Hz).

LCMS: (MH)⁺ = 368.

Síntesis 57

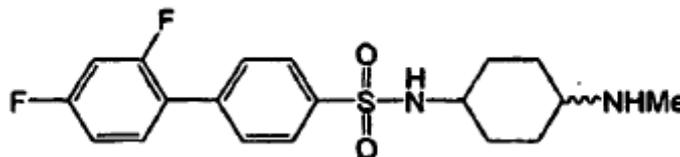
5 2',4'-Difluoro-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopentil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD815**)



10 Se enfrió una solución de **ABD813a** (105 mg, 0,27 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió MeMgBr (3 M en Et₂O, 440 ml, 1,33 mmol) con una jeringa, y se agitó la solución durante 2 horas. La TLC indicó que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadió más MeMgBr (3 M en Et₂O, 440 ml, 1,33 mmol) y prosiguió la agitación a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se diluyó la mezcla con Et₂O (30 ml) y se inactivó con NH₄Cl (solución acuosa saturada, 10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con más Et₂O (10 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía sobre SiO₂ (acetona al 20 %/hexano), dando el compuesto del título en forma de una goma incolora (77 mg, 72 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,45 1,75 (6H, m), 1,84 - 1,97 (1H, m), 2,07 (1H, t, *J* = 8 Hz), 3,68 (1 H, c, *J* = 5 Hz), 4,60 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6,94 - 7,00 (2H, m), 7,42 (1 H, td, *J* = 8 Hz, 6 Hz), 7,64 (2H, dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz) y 7,93 (2H, d, *J* = 8 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 396.

20 Síntesis 58

2',4'-Difluoro-*N*-(4-(metilamino)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD816**)

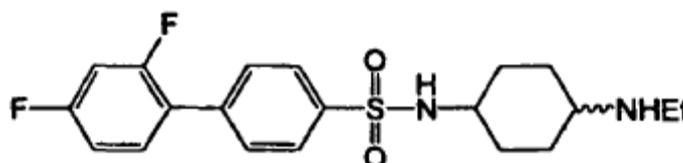


25 Se agitó una solución de **ABD786** (250 mg, 0,68 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón, y se añadió metilamina (2 M en THF, 1,35 ml) con una jeringa. Se agitó la solución durante 1 hora y luego se añadió STAB (360 mg, 1,7 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC que todavía había material de partida, por lo que se añadieron más metilamina (2 M en THF, 1,35 ml) y STAB (360 mg, 1,7 mmol), y una gota de ácido acético, y se siguió agitando durante 3 días más. Se inactivó la reacción mediante la adición de NaOH 2 M (ac., 4 ml) y Et₂O (20 ml), y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 5 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se purificó el producto en bruto mediante recogida y liberación sobre un cartucho SCX de 5 g, eluyendo con MeOH y luego con NH₃ 2 M al 25 %/MeOH en DCM, proporcionando la amina en bruto. Se purificó esta adicionalmente mediante cromatografía en columna (cartucho Isolute II de 10 g), eluyendo con NH₃ 2 M al 5 % - 10 %/MeOH en DCM y, finalmente, mediante trituración con éter y gasolina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (mezcla de estereoisómeros (~ 1:1)) (93 mg, 36 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,80 - 1,80 (8H, m), 2,08 (0,5H, sa), 2,16 (3H, s), 2,30 (0,5H, sa), 2,90 (0,5 H, sa), 3,03 (0,5 H, sa), 4,84 (0,5H, da, *J* = 6 Hz), 7,21 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,39 (1H, t, *J* = 9 Hz), 7,64 (1H, c, *J* = 7 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 9 Hz) y 7,86 (2H, d, *J* = 9 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 381.

40

Síntesis 59

N-(4-(Etilamino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD817**)

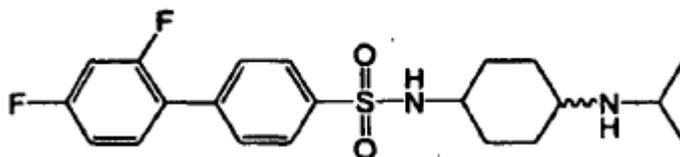


45

Se agitó una solución de **ABD786** (250 mg, 0,68 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón, y se añadió etilamina (2 M en THF, 1,35 ml) con una jeringa. Se agitó la solución durante 1 hora, y luego se añadió STAB (360 mg, 1,7 mmol) en una porción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. La TLC indicó que todavía había material de partida, por lo que se añadieron más etilamina (2 M en THF, 1,35 ml) y STAB (360 mg, 1,7 mmol) y una gota de ácido acético, y se siguió agitando durante 3 días más. Se inactivó la reacción mediante la adición de NaOH 2 M (ac., 4 ml) y Et₂O (20 ml), y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (5 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 5 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se purificó el producto en bruto mediante recogida y liberación sobre un cartucho SCX de 5 g, eluyendo con MeOH y luego con NH₃ 2 M al 25 %/MeOH en DCM, proporcionando la amina en bruto. Se purificó esta adicionalmente mediante cromatografía en columna (cartucho Isolute II de 10 g), eluyendo con NH₃ 2 M al 5 %- 10 %/MeOH en DCM y, finalmente, mediante trituración con éter y gasolina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (mezcla de estereoisómeros (~ 1:1)) (95 mg, 35 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 - 0,97 (3H, m), 1,08 - 1,63 (8H, m), 1,75 (1H, d, *J* = 11 Hz), 2,19 (1H, sa), 2,42 (2H, c, *J* = 7 Hz), 2,90 (0,5 H, sa), 3,04 (0,5 H, sa), 7,21 (1 H, td, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 7,40 (1H, td, *J* = 10 Hz, 2 Hz), 7,64 (1H, c, *J* = 7 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 9 Hz) y 7,87 (1H, d, *J* = 9 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 395.

Síntesis 60

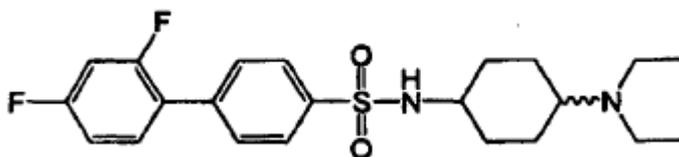
2',4'-Difluoro-*N*-(4-(isopropilamino)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD818**)



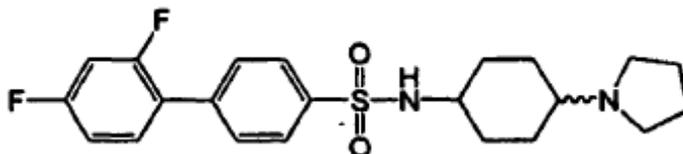
Se agitó **ABD786** (450 mg, 1,23 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió ⁱPrNH₂ (160 μl, 110 mg, 1,85 mmol), y se agitó la solución durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó luego con más DCM (5 ml), y se añadió STAB (1,30 g, 6,15 mmol) y se siguió agitando durante 2 horas. Se añadieron NaOH 2 M (ac., 7 ml) y EtOAc (30 ml), y se agitó la mezcla durante 30 minutos más, antes de separar las capas. Se extrajo la fase acuosa con más EtOAc (10 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se dividió el producto en bruto en dos porciones y se purificó cada una de ellas mediante cromatografía de recogida y liberación en un cartucho SCX de 2 g, eluyendo con MeOH y luego con NH₃ 2 M al 10 %/MeOH en DCM, proporcionando el material deseado en forma de un sólido vítreo de color marrón rojizo. Se trituró este con Et₂O a 0 °C, dando el compuesto del título en forma de un sólido pulverulento blanquecino (200 mg, 40 %, muy enriquecido (7:1) en un isómero). Se evaporaron los disolventes de la trituración y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Isolute II de 10 g), eluyendo con NH₃ 2 M al 10 %/MeOH en DCM, proporcionando un sólido vítreo amarillo, cuya trituración con éter y hexano proporcionó una segunda cosecha del compuesto del título en forma de un sólido pulverulento blanquecino (78 mg, 15 %, mezcla de isómeros (4:6)). RMN de ¹H (segunda cosecha) (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,86 (3H, d, *J* = 7,5 Hz), 0,90 (3H, d, *J* = 7,5 Hz), 1,15 (1H, c, *J* = 15 Hz), 1,28 - 1,41 (4H, m), 1,47 - 1,55 (1H, m), 1,66 (1H, d, *J* = 13 Hz), 1,70 (1H, d, *J* = 15 Hz), 2,25 - 2,33 (0,6H, m), 2,51-2,55 (0,4H, m), 2,74 (1 H, octuplete, *J* = 7,5 Hz), 2,89 (0,4H, sa), 3,05 (0,6H, sa), 7,21 (1H, td, *J* = 11 Hz, 3 Hz), 7,40 (1 H, ddd, *J* = 14 Hz, 11 Hz, 3 Hz), 7,63 (1 H, t, 5 *J* = 10 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7,85 (1,2H, d, *J* = 10 Hz) y 7,87 (0,8H, d, *J* = 10 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 409.

Síntesis 61

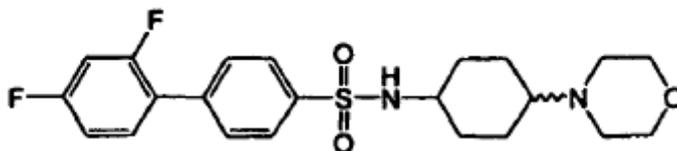
N-(4-(Dietilamino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD819**)



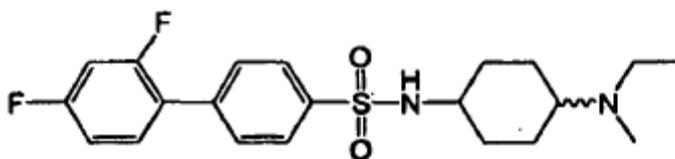
Se preparó de una manera análoga a **ABD817**, usando dietilamina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (mezcla de estereoisómeros (~ 1:1)) (168 mg, 58 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,84 - 0,89 (6H, m), 1,05 - 1,75 (8H, m), 2,35 (4H, c, *J* = 7 Hz), 2,90 (0,5 H, sa), 3,20 (0,5 H, sa), 7,21 (1H, td, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 7,41 (1 H, ddd, *J* = 12 Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7,60 - 7,65 (1H, m), 7,71 (2H, d, *J* = 9 Hz) y 7,84 - 7,89 (2H, m). LCMS: (MH)⁺ = 423.

Síntesis 622',4'-Difluoro-*N*-(4-(pirrolidin-1-il)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD820**)

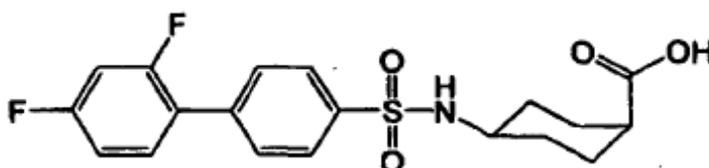
5 Se preparó de una manera análoga a **ABD817**, usando pirrolidina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (mezcla de estereoisómeros (~ 2:3)) (26 mg, 9 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,00 - 1,47 (6H, m), 1,60 - 1,65 (4H, m), 1,79 - 2,01 (3H, m), 2,48 (4H, sa), 2,93 (0,5 H, sa), 3,07 (0,5 H, sa), 7,21 (1H, td, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,40 (1 H, ddd, $J = 12$ Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7,61 - 7,66 (1H, m), 7,70 (2H, d, $J = 9$ Hz) y 7,84 - 7,89 (2H, m). LCMS: $(\text{MH})^+ = 421$.

Síntesis 632',4'-Difluoro-*N*-(4-morfolinociclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD821**)

15 Se preparó de una manera análoga a **ABD817**, usando morfolina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (mezcla de estereoisómeros (~ 3:2)) (63 mg, 21 %). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,11 (2H, c, $J = 8$ Hz), 1,25 - 1,42 (2H, m), 1,51 - 1,60 (2H, m), 1,67 (2H, d, $J = 9$ Hz), 2,02 (1H, sa), 2,34 - 2,38 (4H, m), 2,90 (0,5 H, sa), 3,15 (0,5 H, sa), 3,45 - 3,52 (4H, m), 7,21 (1H, td, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,40 (1H, ddd, $J = 12$ Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7,64 (1H, c, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,86 (1 H, d, $J = 8$ Hz) y 7,87 (1H, d, $J = 8$ Hz). LCMS: $(\text{MH})^+ = 437$; $(\text{M-H})^- = 435$.

Síntesis 64*N*-(4-(Etil(metil)amino)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD822**)

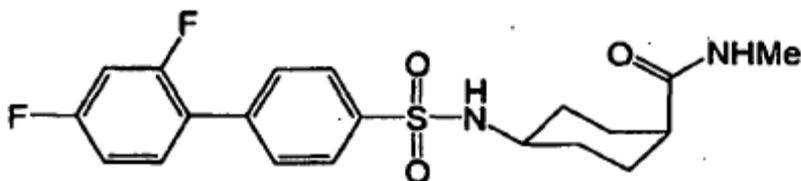
30 Se preparó de una manera análoga a **ABD817**, usando *N*-etilmetilamina, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (mezcla de estereoisómeros (~ 7:3)) (73 mg, 26 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0,88 - 0,91 (3H, m), 1,13 - 1,17 (2H, m), 1,29 - 1,36 (2H, m), 1,52 - 1,66 (4H, m), 2,06 (2H, s [Me del isómero principal]), 2,13 (1 H, s [Me del isómero secundario]), 2,26 (1H, sa), 2,37 (2H, c, $J = 9$ Hz), 2,89 (1H, sa), 3,18 (1 H, sa), 7,21 (1 H, t, $J = 10$ Hz), 7,39 (1 H, t, $J = 12$ Hz), 7,63 (1H, c, $J = 8$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 9$ Hz) y 7,82 - 7,89 (2H, m). LCMS: $(\text{MH})^+ = 409$.

Síntesis 65Ácido *cis*-4-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclohexanocarboxílico(**ABD824b**)

Se agitó una mezcla de (**AB0781a**) (1,06 g, 2,6 mmol), MeOH (5 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH·H₂O (550 mg, 13 mmol). Se agitó la mezcla durante toda la noche antes de retirar MeOH y THF bajo presión reducida. Se diluyó el residuo hasta 40 ml con agua y se acidificó con HCl 2 M (ac.). Se agitó vigorosamente la suspensión resultante durante 1 hora, y luego se recogió el sólido blanquecino mediante succión y se secó al aire, dando el compuesto del título (920 mg, 89 %).

Síntesis 66

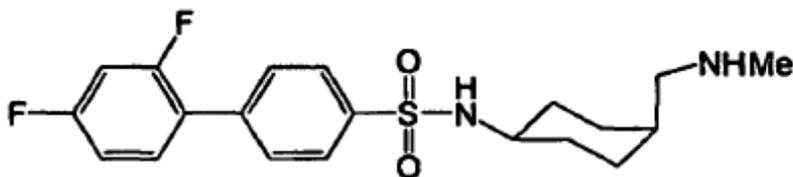
cis-4-(2',4'-Difluorobifenil-ilsulfonamido)-*N*-metilciclohexano-carboxamida (**ABD824a**)



Se enfrió una suspensión de **ABD824b** (920 mg, 2,33 mmol) en DCM seco (15 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió (COCl)₂ (245 ml, 325 mg, 2,56 mmol), seguido de DMF (30 µl, catalítica). Se retiró el baño con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, dando una solución de color amarillo pálido. Se enfrió una solución de metilamina (2 M en THF, 5,8 ml, 11,6 mmol) en DCM seco (15 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió la solución del cloruro de ácido con cánula, produciendo la formación de un precipitado. Se agitó la mezcla durante 1 hora, dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente, y luego se diluyó con más DCM (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). Se secaron los disolventes orgánicos sobre MgSO₄ y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (890 mg, 94 %), que no requirió más purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 - 1,78 (8H, m), 2,05 - 2,15 (1H, m), 2,78 (3H, d, *J* = 5 Hz), 3,48 - 3,57 (1 H, m), 4,97 (1 H, sa), 5,49 (1H, sa), 6,87 - 7,05 (2H, m), 7,40 (1 H, c, *J* = 5 Hz), 7,64 (2H, d, *J* = 9 Hz) y 7,94 (2H, d, *J* = 9 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 409; (M-H)⁻ = 407.

Síntesis 67

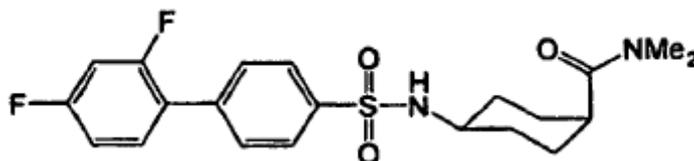
2',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-4-((metilamino)metil)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD824**)



Se enfrió una solución de **ABD824a** (240 mg, 0,59 mmol) en THF seco (10 ml) hasta 0 °C bajo argón, y se añadió BH₃ (1 M en THF, 1,8 ml, 1,8 mmol) con una jeringa. Se agitó la solución durante toda la noche, dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente, tras lo que la TLC indicó que todavía había material de partida, así como un compuesto más polar. Se añadió más BH₃ (1 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol) y se calentó la solución a reflujo durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se inactivó la reacción con NH₄Cl (solución acuosa saturada, 5 ml) y se añadió agua para disolver los sólidos. Se extrajo la mezcla con Et₂O (3 x 15 ml) y se secaron las fases orgánicas sobre MgSO₄ y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto en forma de un cristal incoloro. Se purificó este mediante cromatografía de recogida y liberación SCX, eluyendo con MeOH y luego con NH₃ 2 M al 10 %/MeOH en DCM, y, finalmente, mediante trituración con Et₂O, dando el compuesto del título en forma de un polvo blanco (81 mg, 35 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,20 - 1,53 (8H, m), 2,22 (3H, s), 2,31 (2H, d, *J* = 7 Hz), 3,17 (2H, sa), 7,21 (1 H, td, *J* = 11 Hz, 3 Hz), 7,40 (1 H, ddd, *J* = 14 Hz, 11 Hz, 3 Hz), 7,64 (1H, td, *J* = 11 Hz, 8 Hz), 7,70 (2H, d, *J* = 9 Hz) y 7,87 (2H, d, *J* = 10 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 395.

Síntesis 68

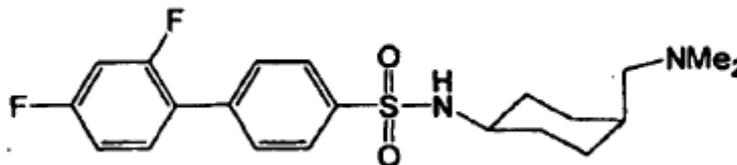
cis-4-(2',4'-Difluorobifenil-4-ilsulfonamido)-*N,N*-dimetil-ciclohexanocarboxamida (**ABD826a**)



5 Se enfrió una suspensión de **ABD824b** (850 mg, 2,15 mmol) en DCM seco (15 ml) bajo argón hasta 0 °C, y se añadió (COCl)₂ (225 µl, 300 mg, 2,4 mmol), seguido de DMF (30 µl, catalítica). Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, dando una solución de color amarillo pálido. Se enfrió la mitad de la solución del cloruro de ácido hasta 0 °C bajo argón, y se añadió dimetilamina (2 M en THF, 2,5 ml, 5 mmol) con una
10 jeringa. Se agitó la mezcla durante toda la noche, dejando que se calentara hasta la temperatura ambiente. Luego se diluyó con más DCM (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml) y salmuera (5 ml). Se secaron los disolventes orgánicos sobre MgSO₄ y se evaporaron, proporcionando el producto en bruto en forma de un sólido blanquecino. Se purificó este mediante cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Isolute II de 20 g), eluyendo con acetona al 50 %/hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (395 mg, 87 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 - 1,62 (4H, m), 1,65 - 1,82 (4H, m), 2,48 - 2,59 (1H, m), 2,99 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,55 - 3,63 (1 H, m), 5,17 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6,87 - 7,03 (2H, m), 7,42 (1 H, c, *J* = 5 Hz), 7,61 (2H, d, *J* = 9 Hz) y 7,95 (2H, d, *J* = 9 Hz). LCMS: (MH)⁺ 50 = 423; (M-H)⁻ = 421.

Síntesis 69

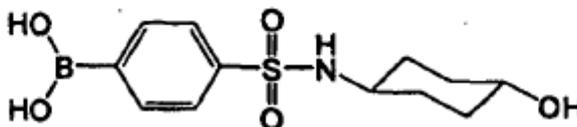
N-(*cis*-4-((Dimetilamino)metil)ciclohexil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD826**)



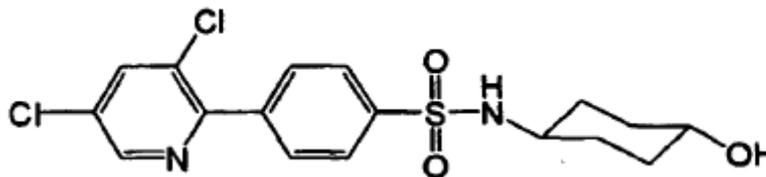
25 Se enfrió una solución de **ABD826a** (200 mg, 0,47 mmol) en THF seco (5 ml) bajo argón hasta 0 °C y se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 2,36 ml, 2,36 mmol) gota a gota con una jeringa durante ~ 2 minutos. Una vez cesada la evolución del gas, se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces, se volvió a enfriar la solución hasta 0 °C y se inactivó con Na₂SO₄•10H₂O (s, ~ 500 mg) y se dejó agitando durante toda la noche. Se filtró la mezcla, y se enjuagó bien el sólido con más THF. Tras la evaporación de los disolventes, se purificó el producto en bruto mediante trituración con Et₂O/hexano, dando el compuesto del título en forma de un
30 polvo blanco (95 mg, 49 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 - 1,47 (8H, m), 1,97 (2H, d, *J* = 9 Hz), 2,03 (6H, s), 3,18 (2H, sa), 4,34 (1H, sa), 7,21 (1H, t, *J* = 9 Hz), 7,39 (1H, t, *J* = 11 Hz), 7,58 - 7,67 (2H, m), 7,70 (2H, d, *J* = 10 Hz) y 7,87 (2H, d, *J* = 10 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 409.

Síntesis 70

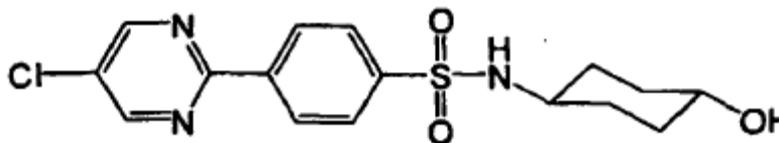
35 Ácido 4-(*N*-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)sulfamoil)fenilborónico (**ABD836a**)



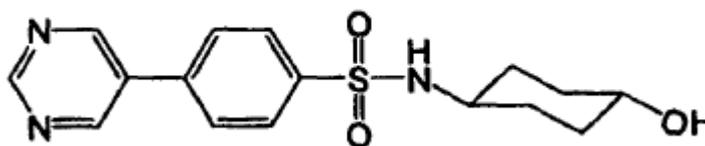
40 Se combinaron **ABD598** (500 mg, 1,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1,65 mmol), KOAc (294 mg, 3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (55 mg, 0,08 mmol) en DMSO (10 ml), y se dispusieron en un baño ultrasónico bajo una corriente de argón durante 5 minutos. Entonces se colocó el matraz en un baño de aceite a 90 °C y se agitó durante 1 hora. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (20 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. La evaporación dio un sólido marrón (555 mg), que contenía tanto el ácido borónico como el
45 éster, que se usó sin mayor purificación.

Síntesis 714-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)benzeno-sulfonamida (**ABD836**)

5 Se disolvió **ABD836a** (278 mg, 0,92 mmol) en DME (4 ml), y se añadieron 2-bromo-3,5-dicloropiridina (171 mg, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 5 mol %) y Na₂CO₃ (solución 2 M, 1,15 ml, 2,30 mmol). Se colocó la mezcla en un baño ultrasónico bajo una corriente de argón durante 5 minutos. Se colocó luego en un baño de aceite precalentado (90 °C) durante 1,75 horas. Tras dicho tiempo, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron sobre sílice. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre SiO₂, eluyendo con EtOAc/hexano (2:1). La evaporación de las fracciones deseadas y la recristalización (DCM-hexano) dieron el compuesto del título en forma de agujas incoloras (21 mg, 7 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20 - 1,34 (4H, m), 1,38 (1 H, d, *J* = 4 Hz), 1,91 (4H, d, *J* = 8 Hz), 3,18 (1 H, sa), 3,56 (1H, sa), 4,46 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,85 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7,97 (3H, s solapado con d, *J* = 8 Hz) y 8,58 (1 H, d, *J* = 2 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 401.

Síntesis 7220 4-(5-Cloropirimidin-2-il)-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)benzenosulfonamida (**ABD837**)

25 Se agitó una solución de **ABD836a** (278 mg, 0,92 mmol) en DME (4 ml), y se añadieron 2,5-dicloropirimidina (112 mg, 0,76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 5 mol %) y Na₂CO₃ (solución 2 M, 1,15 ml, 2,30 mmol). Se dispuso la mezcla en un baño ultrasónico bajo una corriente de argón durante 5 minutos. Se colocó luego en un baño de aceite precalentado (90 °C) durante 1 hora. Tras este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y absorbieron sobre sílice. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con acetona-hexano 1:1 v/v. La evaporación de las fracciones deseadas y el lavado del sólido con éter dietílico dieron el compuesto del título (55 mg, 20 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,08 (4H, septuplete, *J* = 11 Hz), 1,55 (2H, d, *J* = 11 Hz), 1,66 (2H, d, *J* = 11 Hz), 2,90 (1H, t, *J* = 9 Hz), 3,20 - 3,28 (1 H, ma), 4,45 (1H, sa), 7,74 (1H, sa), 7,93 (2H, d, *J* = 8 Hz), 8,48 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 9,04 (2H, s). LCMS: (MH)⁺ = 368.

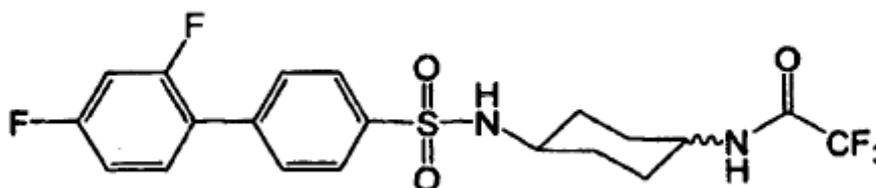
Síntesis 7335 *N*-(*trans*-4-Hidroxiciclohexil)-4-(pirimidin-5-il)benzenosulfonamida (**ABD861**)

40 Se agitó una solución de **ABD836a** (225 mg, 0,78 mmol) en DME (4 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron 5-bromopirimidina (99 mg, 0,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,03 mmol) y Na₂CO₃ (2 M ac., 0,95 ml). Se dispuso la mezcla en un baño ultrasónico bajo una corriente de argón durante 5 minutos y luego en un baño de aceite que se había calentado previamente hasta 90 °C. Se calentó la mezcla de reacción durante 1 hora y luego se enfrió hasta la

temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), y se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo mediante cromatografía de columna en SiO₂ (acetona al 50%/hexano), proporcionando una mezcla del material deseado y una especie dimérica producida durante la formación del ácido borónico. Se trituró el material parcialmente purificado con Et₂O (2 x 2 ml) y luego se purificó mediante una segunda columna de SiO₂, esta vez eluyendo con NH₃ 2 M al 5% - 10%/MeOH en DCM, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (65 mg, 31%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,10 (4H, septuplete, *J* = 7 Hz), 1,55 -1,73 (4H, m), 2,85 - 2,95 (1H, m), 3,20 - 3,30 (1H, m), 4,47 (1H, d, *J* = 3 Hz), 7,73 (1 H, d, *J* = 6 Hz), 7,90 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,01 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 9,19 (2H, s) y 9,21 (1 H, s). LCMS: (MH)⁺ = 334,

Síntesis 74

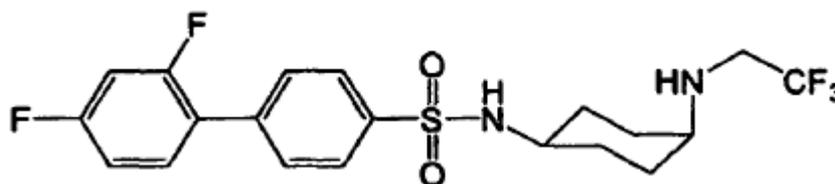
N-(4-(2',4'-Difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**ABD864a**)



Se agitó una solución de **ABD787** (410 mg, 1,12 mmol) en THF seco (10 ml) a temperatura ambiente, y se añadieron trietilamina (350 μl, 250 mg, 2,5 mmol) y TFAA (200 μl, 300 mg, 1,44 mmol), haciendo que la solución se volviera de un color rojo intenso y se calentara. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se vertió en agua (10 ml) y EtOAc (20 ml), y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con agua (10 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (ac., 10 ml), y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre SiO₂ (acetona/hexano (1:1)), dando el compuesto del título en forma de un sólido céreo de color naranja (370 mg, 71%).

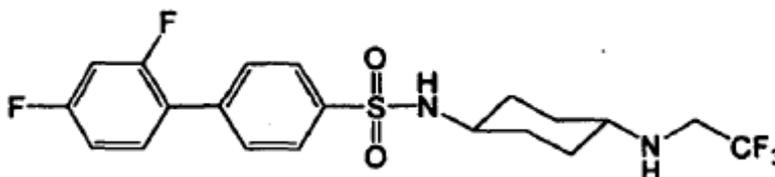
Síntesis 75

2',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)ciclohexil) bifenil-4-sulfonamida (**ABD864**)

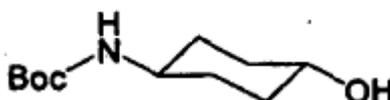


Se agitó una solución de *N*-(4-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ciclohexil)-2,2,2-trifluoroacetamida (350 mg, 0,76 mmol) en THF (20 ml) bajo argón a temperatura ambiente, y se añadió BH₃/THF (1 M, 3,8 ml). Se calentó la mezcla hasta 50 °C y se agitó durante 4 horas, tras lo que el análisis de LCMS indicó que se estaba produciendo la reacción, pero que quedaba bastante material de partida. Se añadió más BH₃/THF (1 M, 2,5 ml) y se calentó la mezcla a 50 °C durante toda la noche. A continuación, se enfrió la mezcla y se añadió cuidadosamente NH₄Cl (solución acuosa saturada, 10 ml), seguido de agua para disolver todos los sólidos. Entonces, se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml) y se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes, se purificó el material en bruto mediante cromatografía de columna sobre SiO₂ (acetona al 30%/hexano), proporcionando un aceite viscoso de color amarillo pálido (270 mg, 79%), para el que la LCMS indicó una pureza de solo 78% y una mezcla de diastereómeros.

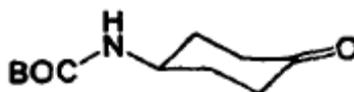
Se disolvió la mezcla de diastereómeros en MeOH de calidad HPLC (5 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 50%-80%/agua que contenía NH₄OH al 0,1% (ac.), dando la separación de referencia de los dos picos. Se combinaron las fracciones correspondientes al primer pico, y se retiró el acetonitrilo a presión reducida. Se extrajo el residuo con DCM (30 ml, 2 x 15 ml) y se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes dio el isómero *cis* del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 24%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 - 1,30 (5H, m), 1,86 - 1,95 (4H, m), 2,46 - 2,54 (1H, m), 3,17 (2H, c, *J* = 9,5 Hz), 3,22 - 3,11 (1 H, m), 4,49 (1 H, d, *J* = 7,5 Hz), 6,91 - 7,03 (2H, m), 7,43 (1 H, td, *J* = 8,5 Hz, 6 Hz), 7,64 (2H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,5 Hz) y 7,93 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 449.

Síntesis 762',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)ciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD865**)

- 5 Continuando a partir de la separación descrita para **ABD864**: se combinaron las fracciones correspondientes al segundo pico y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida, se extrajo el residuo con DCM (30 ml, 2 x 15 ml) y se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes dio el isómero *trans* del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (48 mg, 24 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,39 - 1,71 (8H, m), 2,68 (1H, sa), 3,13 (2H, c, *J* = 9,5 Hz), 3,38 (1 H, sa), 4,92 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6,90 - 7,04 (2H, m), 7,43 (1H, td, *J* = 8,5 Hz, 6,5 Hz), 7,63 (2H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2 Hz) y 7,95 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). LCMS: (MH)⁺ = 449.

Síntesis 77*tert*-Butil-4-hidroxiciclohexilcarbamato

- 15 Se suspendió clorhidrato de *trans*-4-aminociclohexanol (13,5 g) en DCM seco (100 ml) y se enfrió hasta 5-10 °C. A esto, se añadió anhídrido de BOC (24,6 ml, 23,32 g, 106,8 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (37,2 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche, dejando que la temperatura ascendiera hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la solución con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (17,1 g, cuantitativo).

Síntesis 78*tert*-Butil-4-oxociclohexilcarbamato

- 25 Se suspendieron *tert*-butil-4-hidroxiciclohexilcarbamato (17 g) y Celite (17 g) en DCM seco (100 ml). Se añadió PCC (25,5 g) en porciones en el transcurso de 10-15 minutos. Se agitó la reacción bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se volvió a disolver el residuo en EtOAc/*n*-hexano (1.000 ml) y se filtró a través de celite. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (16,1 g, cuantitativo).

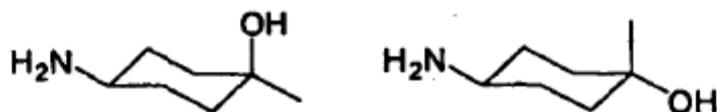
Síntesis 79*tert*-Butil-*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato y *tert*-butil-*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamato

- 40 Se añadió una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 71,4 ml) a una solución de *tert*-butil-4-oxociclohexilcarbamato (16 g, 75,01 mmol) en THF a -75 °C. Se agitó la mezcla durante toda la noche, dejando que la temperatura ascendiera hasta la temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con solución saturada

de cloruro de amonio y se eliminó el disolvente volátil a presión reducida. Se recogió el residuo en agua (50 ml), y se añadieron DCM (100 ml) y ácido cítrico sólido hasta que se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los disolventes dio una masa pegajosa en bruto que se purificó mediante cromatografía de columna, y se aisló el isómero *trans* en forma de un sólido incoloro (660 mg) y el isómero *cis* en forma de un sólido incoloro (1,0 g).

Síntesis 80

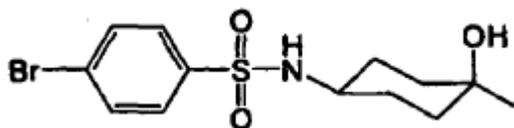
trans-4-Amino-1-metil-ciclohexanol y *cis*-4-amino-1-metil-ciclohexanol



A las aminas protegidas con Boc de la Síntesis 79, se añadió HCl etanólico (20 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, dando el isómero *trans* en forma de un aceite amarillo claro (400 mg) y el isómero *cis* (800 mg) en forma de un aceite amarillo claro.

Síntesis 81

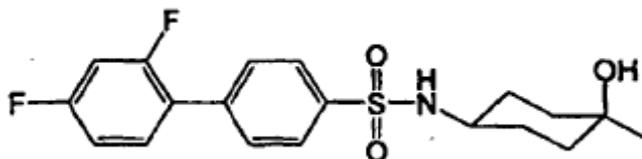
4-Bromo-*N*-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)benzenosulfonamida (**ABD899a**)



Se agitó una suspensión de *cis*-4-amino-1-metil-ciclohexanol (0,6 g) y cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (1,78 g) en cloroformo (20 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. Se añadió trietilamina (3,2 ml) y se agitó la mezcla durante 16 horas, dejando que la temperatura ascendiera hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la solución con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml), HCl 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio un sólido amarillo claro, que se trituroó con *n*-pentano y éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,2 g, 75 %).

Síntesis 82

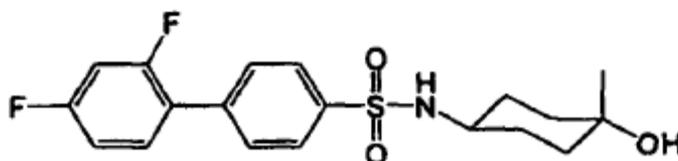
2',4'-Difluoro-*N*-(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD899**)



Usando un método análogo al Método B, con **ABD899a** y ácido 2',4'-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. La trituroación con *n*-pentano y éter dio un sólido blanco. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23 (1 H, s), 1,25 (3H, s), 1,44 -1,51 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,85 (2H, m), 3,35 (1 H, m), 4,59 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 6,91 - 7,03 (2H, m), 7,44 (1 H, m), 7,63 (2H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2 Hz) y 7,94 (2H, dd, *J* = 8,7 Hz). MS, m/z: calculado: 381,12; encontrado: 380,4 (M).

Síntesis 83

2',4'-Difluoro-*N*-(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD900**)



Se agitó una suspensión de *trans*-4-amino-1-metil-ciclohexanol (0,3 g) y cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo (0,8 g) en cloroformo (20 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. Se añadió trietilamina (1,60 ml) y se agitó la mezcla durante 16 horas, dejando que la temperatura ascendiera hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la solución con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml), HCl 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio un sólido marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía de columna seguida de la trituración con *n*-pentano y éter, dando el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso de color beige (80 mg, rendimiento del 10 %). Punto de fusión: 105-107 °C. MS, m/z: calculado: 381,12; encontrado: 380,5 (M). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (1 H, s), 1,20 (3H, s), 1,40 (2H, m), 1,60 (5H, m), 3,18 (1 H, m), 4,38 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 6,91 - 7,03 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,63 (2H, dd, *J* = 8,5 Hz, 2 Hz) y 7,94 (2H, dd, *J* = 8,7 Hz). MS, m/z: calculado: 381,12; encontrado: 380,5 (M).

Métodos biológicos

Se realizó la selección inicial de compuestos candidatos usando ensayos *in vitro* para determinar la potencia, la estabilidad metabólica y la solubilidad en los fluidos biológicamente pertinentes. La potencia se evaluó mediante un ensayo de viabilidad basado en la supervivencia de la línea celular de macrófagos J774. Los macrófagos están estrechamente relacionados con los osteoclastos, y se han usado previamente como un sistema modelo para la supervivencia de los osteoclastos (véase, por ejemplo, Luckman *et al.*, 1998). Al igual que los osteoclastos, los macrófagos J774 dependen la activación de NFκB continuada por su supervivencia, proporcionando de ese modo una valiosa selección para los compuestos con actividad antiinflamatoria. La estabilidad metabólica se midió mediante la determinación de la velocidad de desaparición del compuesto en presencia de las preparaciones microsomales de hígado humano, cuantificada por LC-MS/MS. La solubilidad se midió mediante el equilibrio del compuesto en el fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) y se cuantificó mediante HPLC.

Ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar

Se determinó la potencia *in vitro* como agentes antiinflamatorios de una serie de compuestos APSAC mediante la incubación con macrófagos J774 y la posterior determinación de la viabilidad celular.

Se sembraron células J774 a 10⁴ células por pocillo en 100 μl de αMEM (medio de Eagle modificado con α) en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos de ensayo a los cultivos, y se continuaron los cultivos durante otras 72 horas más. Una vez finalizado el período de cultivo, se determinó la supervivencia celular usando un ensayo de azul de Alamar como se ha descrito anteriormente (véase, por ejemplo, Nociari *et al.*, 1998).

El azul de Alamar es un indicador sensible a la oxidación-reducción. El colorante en sí se encuentra en estado oxidado, que es azul y no fluorescente. El colorante puede aceptar electrones de especies reductoras, tales como NADPH y FADH, para formar una especie de colorante reducida, que es de color rojo y fluorescente. Por lo tanto, se puede medir la transformación de la forma oxidada en la forma reducida por medios colorimétricos o fluorimétricos. Para las mediciones de fluorescencia, normalmente se usan las longitudes de onda de excitación a 530-560 nm y de emisión a 590 nm. Para las mediciones colorimétricas, por lo general, se mide la absorbancia a 570 nm (forma reducida) y 600 nm (forma oxidada). Se realiza un cálculo sencillo para determinar las cantidades relativas de las dos especies.

Una alta proporción de las especies reductoras, NADPH y FADH, con respecto a las especies oxidadas correspondientes, NADP y FAD, es un indicador de que las células están proliferando y de que son viables. Una proporción baja indica que las células son quiescentes o no viables.

En resumen, se añadió azul de Alamar (Biosource International) sin diluir a cada pocillo (1: 10 v/v, 10 μl). Se incubó la placa a 37 °C durante 3-4 horas y se midió la fluorescencia a 590 nm, con un ancho de banda de 25 nm. Una lectura alta indicaba células con viabilidad normal, y una lectura baja indicaba células que habían sido dañadas y que ya no proliferaban de manera normal. Los controles dieron una lectura alta de fluorescencia, indicando un alto número de células vivas y sanas. Un compuesto de ensayo potente dio una lectura baja de fluorescencia. Los resultados medios para cada compuesto de ensayo (n = 5) se expresaron en un porcentaje (%) del valor de control medio.

Adición de compuestos. Todos los compuestos estudiados se prepararon como soluciones 100 mM en DMSO. A continuación, se diluyeron estas soluciones madre x 1.000-100000 en medio de cultivo (αMEM). De estas soluciones 100 μM o 10 μM, se añadieron cantidades convenientes (3-33 μl) directamente a los pocillos para dar la concentración de compuesto final deseada.

Este ensayo ofrece numerosas ventajas con respecto a otros ensayos, incluyendo los ensayos de MTT: permite un mayor rendimiento; es más sensible; no daña a las células; es más rápido; y, por lo general, da un resultado idéntico al de los ensayos de MTT.

65

Mediciones de la solubilidad acuosa

Se midió la solubilidad acuosa termodinámica mediante el equilibrado de una serie de compuestos APSAC, en estado sólido, con fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) y se cuantificó mediante HPLC. La medición de la solubilidad en FaSSIF proporciona un modelo valioso para la predicción de la disolución del fármaco tras la administración oral.

El FaSSIF se preparó como se describe a continuación:

Preparación de FaSSIF en blanco: se disolvieron microgránulos de NaOH (174 mg), NaH₂PO₄•2H₂O (2,235 g) y NaCl (3,093 g) en 500 ml de agua. Se ajustó el pH hasta 6,5 usando solución de NaOH 1 M.

Preparación de FaSSIF: se disolvió taurocolato de sodio (165 mg) en 25 ml FaSSIF en blanco. Se añadieron 0,6 ml de una solución que contenía 100 mg/ml de lecitina en cloruro de metileno. Se eliminó el cloruro de metileno al vacío a aproximadamente 40 °C. Se extrajo el vacío durante 15 minutos a 25 kPa (250 mbar), seguido de 15 minutos a 10 kPa (100 mbar). Esto dio lugar a una solución micelar, transparente, que no tenía olor perceptible de cloruro de metileno. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se ajustó la solución a 100 ml con FaSSIF en blanco.

Se determinó la solubilidad acuosa mediante la suspensión de suficiente compuesto por separado en FaSSIF para dar una concentración final máxima ≥ 10 mg/ml de la forma libre precursora del compuesto. Se equilibró la suspensión a 25 °C durante 24 horas, y luego se midió el pH. A continuación, se filtró la suspensión a través de un filtro de fibra de vidrio C en una placa de 96 pocillos. Se diluyó el filtrado por un factor de 100. Se realizó la cuantificación mediante HPLC con referencia a una solución patrón de compuesto a aproximadamente 0,1 mg/ml en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de soluciones de muestra, diluidas y sin diluir, patrón. La solubilidad se calculó usando las áreas de los picos determinadas mediante la integración del pico encontrado en el mismo tiempo de retención que el pico principal en la inyección de patrón. En la siguiente tabla, se muestran las condiciones de detección. El análisis se realizó en un sistema de la serie Agilent HP1100 dotado de un detector de matriz de diodos y usando el programa informático ChemStation vB.02.01-SR1.

Tipo de método:	Fase inversa con elución en gradiente		
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µM 50 X 4,6 mm		
Temperatura de la columna (°C):	25		
Inyecciones de patrón (µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10		
Inyecciones de ensayo (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50		
Detección: Longitud de onda, ancho de banda (nm):	260, 80		
Caudal (ml/min):	2		
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua		
Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo		
Tabla de tiempos	Tiempo (min)	% de Fase A	% de Fase B
	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Ensayo de estabilidad en microsomas de hígado humano

Se midió la estabilidad metabólica de los derivados de APSAC mediante la determinación de la velocidad de desaparición de los compuestos al incubarlos en presencia de microsomas de hígado humano. Los microsomas hepáticos se preparan a partir del retículo endoplásmico de hepatocitos, y son la principal fuente de las enzimas más importantes (citocromo P450) que participan en el metabolismo de los fármacos. El estudio de la estabilidad de los fármacos en presencia de microsomas hepáticos se acepta como un modelo valioso que permite una rápida predicción de la estabilidad de los fármacos *in vivo*.

Resumen del protocolo:

Se obtuvieron microsomas hepáticos humanos de una fuente comercial. Se incubaron los compuestos de ensayo (3 μ M) con microsomas hepáticos combinados (masculinos y femeninos). Se incubaron las muestras durante un período de 45 minutos y se retiraron en 5 puntos temporales, y se analizaron los compuestos de ensayo mediante LC-MS/MS.

Se incubaron los microsomas (concentración final de proteína de 0,5 mg/ml), tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4, y compuesto de ensayo (concentración final de 3 μ M; diluido a partir de solución madre 10 mM para dar una concentración final de DMSO del 0,25 %) a 37 °C antes a la adición de NADPH (concentración final de 1 mM) para iniciar la reacción. El volumen final de incubación fue de 25 μ l. Se incluyó una incubación de control para cada compuesto ensayado, donde se añadió tampón fosfato 7,4 M, pH 0,1, en vez de NADPH. En todos los experimentos, se incluyeron los compuestos de control testosterona y 7-hidroxycumarina, y todas las incubaciones se realizaron individualmente para cada compuesto.

Se incubó cada compuesto durante 0, 5, 15, 30 y 45 minutos. El control (menos NADPH) se incubó durante solo 45 minutos. Se detuvieron las reacciones mediante la adición de 50 μ l de metanol que contenía patrón interno en los puntos temporales apropiados. Se centrifugaron las placas de incubación a 2.500 rpm durante 20 minutos a 4 °C para precipitar la proteína.

Análisis cuantitativo:

Tras la precipitación de las proteínas, se combinaron los sobrenadantes de las muestras en casetes de hasta 4 compuestos, y se analizaron usando condiciones de LC-MS/MS convencionales.

Análisis de datos:

A partir de una gráfica del logaritmo natural de la proporción del área del pico (es decir, la proporción del área del pico del compuesto con respecto al área del pico del patrón interno) frente al tiempo, se determinó la pendiente de la línea. Posteriormente, se calcularon la semivida y el aclaramiento intrínseco usando las siguientes ecuaciones:

Constante de velocidad eliminada (k) = (-gradiente).

Semivida ($t_{1/2}$) (min) = 0,063/k.

Aclaramiento intrínseco (CL_{int}) (μ l/min/millones de células) = $(V \times 0,693)/t_{1/2}$.

en la que V = volumen de incubación (μ l/mg de proteína microsomal).

Estudios farmacocinéticos

Se estudiaron la absorción y estabilidad metabólica usando un ensayo de farmacocinética *in vivo*. Se evaluaron los niveles de fármaco usando LC/TOF-MS de ultra-rendimiento.

Tres ratas macho Sprague-Dawley recibieron 200-300 g por vía de administración. El compuesto de ensayo se administró bien por vía oral o por vía intravenosa (nivel de dosis de 1 mg/kg de peso corporal). El compuesto de ensayo se formuló en tetraetilenglicol:PBS 50:50 para ambas vías. Los animales tuvieron libre acceso a la comida a lo largo del estudio. El día previo a la administración, se canuló la arteria carótida para la recogida de muestras, y para el estudio intravenoso, se canuló la vena yugular para permitir la administración.

Se tomaron muestras de sangre de la arteria carótida en los siguientes puntos temporales y se colocaron en tubos heparinizados:

dosificación oral - dosis previa, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis.

dosificación intravenosa - dosis previa, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis.

Tras el último punto temporal, los animales se sacrificaron con una sobredosis de anestésico.

Se centrifugaron las muestras de sangre para obtenerse el plasma, que se transfirió a un recipiente separado y se congeló a -20 °C.

Preparación de muestras:

Se descongelaron las muestras a temperatura ambiente y se prepararon por precipitación de proteínas con acetonitrilo a una proporción 1:2 con plasma, tras lo que se centrifugaron durante 10 minutos a 16.100 xg (Eppendorf 5415D, Eppendorf AG, Hamburg, Alemania). Se recogieron los sobrenadantes para su análisis. De manera similar, se prepararon muestras de patrón, tras pinchar muestras de plasma de rata en blanco para estudiar las concentraciones de compuesto a 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 y 1.000 ng/ml. Además, se prepararon muestras

adicionales a partir de muestras i.v. de 0-1 horas mediante la dilución 1/20 con acetonitrilo acuoso al 50 % para evitar superar el intervalo lineal del método analítico.

Métodos analíticos:

5 Se usó un sistema cromatográfico líquido de ultra-rendimiento Waters Acquity (Waters Corp., Milford, MA, EE.UU.) con inyector automático, desgasificador de vacío y horno de columna. La columna analítica usada para todos los compuestos fue una columna BEH C18 de Waters (2,1 x 50 mm, 1,7 μ m, Waters Corp, Milford, MA, EE.UU.) junto con un filtro en línea de 0,2 μ m antes de la columna. Los eluyentes fueron ácido acético al 0,1 % (A, pH 3,2) y metanol (B). Se empleó elución en gradiente de B del 5 % al 60 % en dos minutos, seguido de un gradiente de un minuto de B al 90 % y el equilibrado de la columna. El caudal fue de 0,5 ml/min y la temperatura del horno de la columna fue 35 °C. El flujo se dirigió a la EM a través de un detector de matriz de fotodiodos (PDA) Water Acquity. Los datos de LC/TOF-MS se registraron con un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (TOF) LCT Premier XE de Micromass (Micromass Ltd., Manchester, Inglaterra) dotado de una fuente de ionización por electronebulización LockSpray. Se usó un modo de electronebulización de ionización positiva para todos los compuestos. Se adquirió el intervalo de masas de m/z 100-900. Se usó la opción W del reflector, y se activó la opción DRE (mejora del rango dinámico). El espectrómetro de masas y el sistema de HPLC se emplearon con el programa informático Micromass MassLynx 4.1. Se usó leucina encefalina ([M+H]⁺ m/z 556,2771) como un compuesto masa de bloqueo para las mediciones de masa exactas y se administró en la sonda LockSpray con una bomba de jeringa. Se usó el programa informático Masslynx 4.1 para controlar la instrumentación y el procesamiento de datos.

Cálculos:

25 Los parámetros farmacocinéticos para los compuestos de ensayo se calcularon con WinNonlin Pro (Pharsight Corp, CA) usando métodos no compartimentales convencionales. La semivida en fase de eliminación ($t_{1/2}$) se calculó mediante análisis de regresión de mínimos cuadrados de la parte lineal terminal de la curva logarítmica de concentración-tiempo. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se determinó mediante el uso de la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración medible y, posteriormente, por extrapolación de la fase de eliminación terminal hasta el infinito. La biodisponibilidad oral provisional (F) se calculó dividiendo la AUC (0-24 horas) tras la administración por vía oral entre la AUC (0-8 horas) tras la administración i.v., es decir, $F = AUC$ (p.o.)/AUC (i.v.), y se expresó como porcentajes (%).

Estudio de inducción en cascada

35 Se estudió la capacidad para activar la caspasa 3 usando un ensayo de sustrato enzimático fluorogénico.

En resumen, se aislaron monocitos primarios humanos de sangre entera usando gradientes de Ficoll. Se sembraron las células resultantes en placas de micropocillos durante 24 horas, tras lo que se eliminaron las células no adherentes mediante lavado. Se diferenciaron las células en presencia de 100 ng/ml de MCSF. Las células se trataron previamente con compuesto de ensayo 10 μ M durante 1 hora antes de la estimulación con 10 ng/ml de TNF α . La actividad de la caspasa 3 como un indicador de la apoptosis se detectó usando la tinción con Nucview488, que se había añadido una hora antes de la visualización. La tinción con Nucview488 indica la activación de la caspasa 3 (CPP32, apopainá, YAMA), una peptidasa cisteína que desempeña un papel clave en la inducción de la apoptosis en células de mamíferos enteras individuales. Esencialmente, Nucview488 consiste en un colorante de ADN fluorogénico y un resto de sustrato DEVD específico de la caspasa 3. En sí mismo, Nucview488 no es fluorescente. Sin embargo, al entrar en el citoplasma de la célula, Nucview488 es escindido por la caspasa 3 para formar un colorante de ADN de alta afinidad. El colorante de ADN liberado migra al núcleo de la célula para teñir el núcleo de color verde brillante. Esta tinción fluorescente producida en respuesta a la actividad de la caspasa 3 se monitoriza usando microscopía de luz fluorescente.

Datos biológicos

Estudio biológico 1

55 Se determinó la actividad biológica de una serie de compuestos APSAC y se comparó con la actividad biológica de una amplia selección de compuestos estructuralmente relacionados usando los ensayos descritos anteriormente.

Se determinaron los valores de CI_{50} para varios compuestos APSAC, así como para varios compuestos de referencia, usando el ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

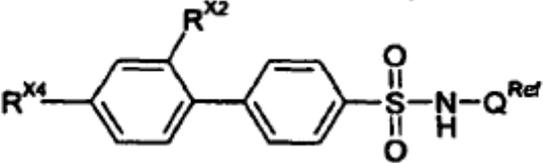
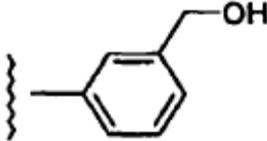
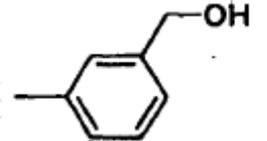
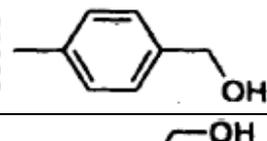
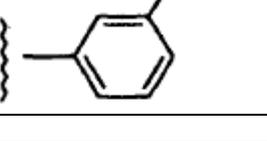
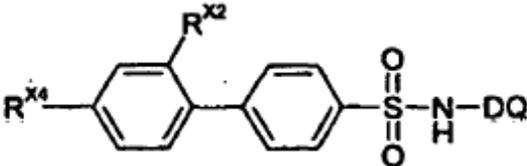
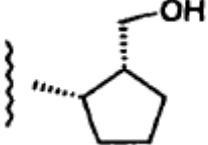
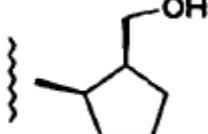
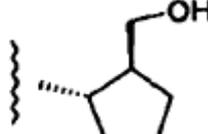
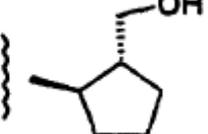
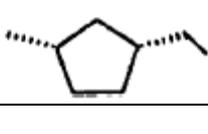
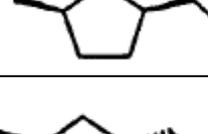
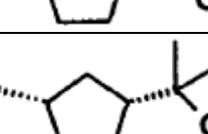
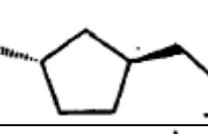
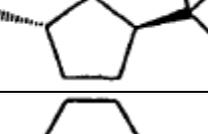
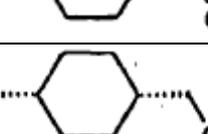
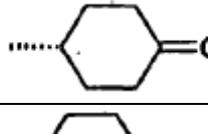
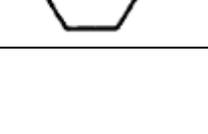
Tabla 2A Datos del ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar (Compuestos de referencia)				
				
Compuesto	-R ^{X2}	-R ^{X4}	-Q ^{Ref}	Cl ₅₀ (μM)
ABD455	-Cl	-Cl		0,50
ABD456	-F	-F		0,25
ABD466	-F	-F		3,0
ABD575	-F	-Cl		0,40

Tabla 2B Datos del ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar				
				
Compuesto	-R ^{X2}	-R ^{X4}	-DQ	Cl ₅₀ (μM)
ABD599	-F	-F		0,07
ABD777	-F	-F		1,9
ABD769	-F	-F		4,59

ABD770	-F	-F		-
ABD771	-F	-F		-
ABD772	-F	-F		-
ABD773	-F	-F		0,13
ABD774	-F	-F		-
ABD775	-F	-F		-
ABD796	-F	-F		< 0,3
ABD813	-F	-F		0,57
ABD815	-F	-F		< 0,3
ABD776	-F	-F		0,8
ABD781	-F	-F		0,3
ABD786	-F	-F		0,28
ABD787	-F	-F		3,55

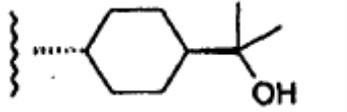
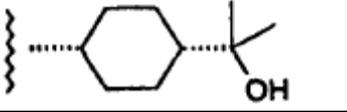
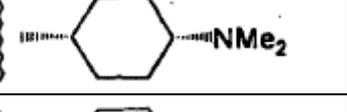
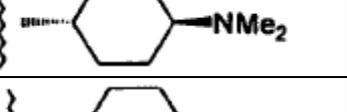
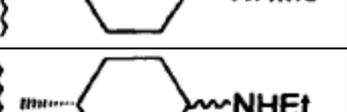
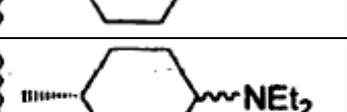
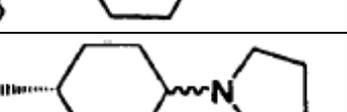
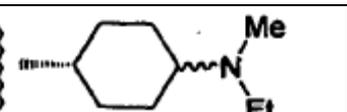
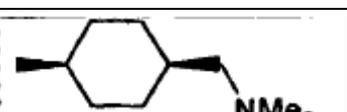
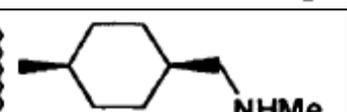
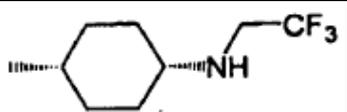
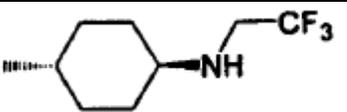
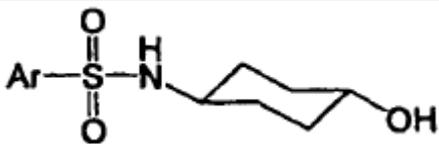
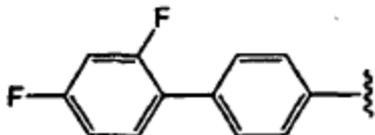
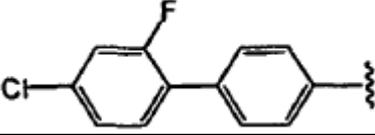
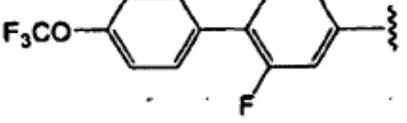
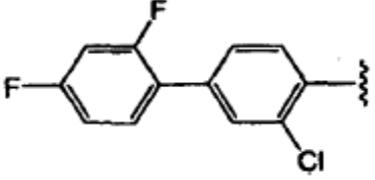
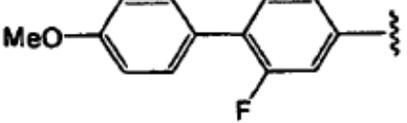
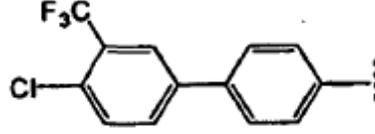
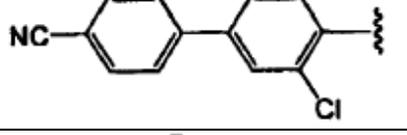
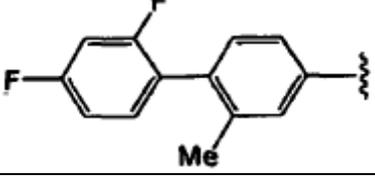
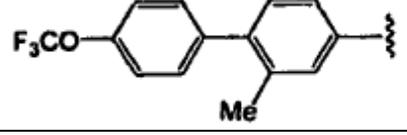
ABD794	-F	-F		2,1
ABD795	-F	-F		2,7
ABD798	-F	-F		0,6
ABD799	-F	-F		0,4
ABD812	-F	-F		7,6
ABD816	-F	-F		0,8
ABD817	-F	-F		< 1
ABD819	-F	-F		2,4
ABD820	-F	-F		2,5
ABD821	-F	-F		>10
ABD822	-F	-F		6,98
ABD824	-F	-F		7,2
ABD826	-F	-F		1,0
ABD864	-F	-F		>10
ABD865	-F	-F		5,9

Tabla 2C
 Datos del ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar

		
Compuesto	-Ar	Cl ₅₀ (μM)
ABD599		0,07
ABD655		0,18
ABD665		4,9
ABD705		0,83
ABD710		1,98
ABD712		5,46
ABD732		4,32
ABD735		0,09
ABD742		0,77

ABD756		2,18
ABD836		0,28
ABD837		8,88
ABD861		Inactivo

Estos datos demuestran que es posible reemplazar el grupo fenileno de $-Q^{Ref}$ por una estructura carbocíclica saturada sin una pérdida de potencia. Estos datos también demuestran que es posible realizar varias sustituciones en el sistema biarilo y conservar la potencia. Los datos también demuestran que estos reemplazos y estas sustituciones no son triviales ni predecibles, y que pueden conducir bien a un aumento o a una reducción de la potencia.

5

Estudio biológico 2

10 Se determinó la estabilidad metabólica de una serie de compuestos APSAC y se comparó con la estabilidad metabólica de una amplia selección de compuestos estructuralmente relacionados usando los ensayos descritos anteriormente.

15 Se determinaron los valores de semivida biológica ($t_{1/2}$) para varios compuestos APSAC, así como varios compuestos de referencia, usando el ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos humanos descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 3A Datos de estabilidad de microsomas hepáticos humanos (Compuestos de referencia)				
Compuesto	-R ^{X2}	-R ^{X4}	-Q ^{Ref}	T _{1/2} (min)
ABD455	-Cl	-Cl		28
ABD456	-F	-F		30

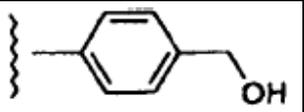
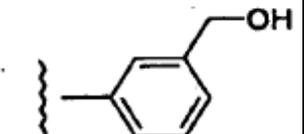
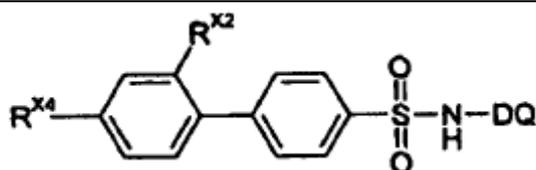
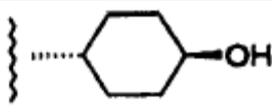
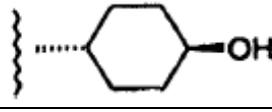
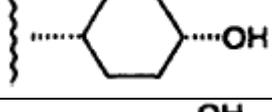
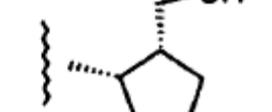
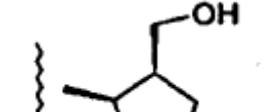
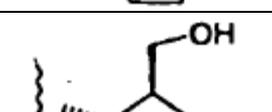
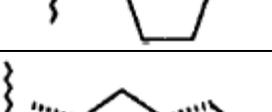
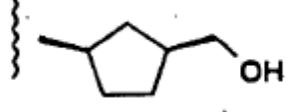
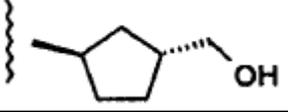
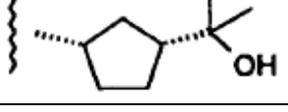
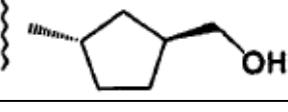
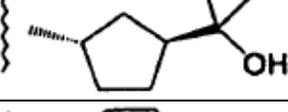
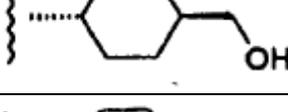
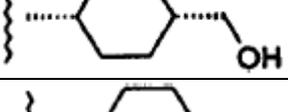
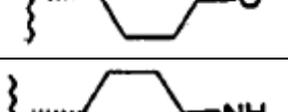
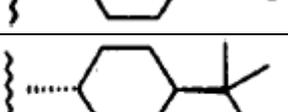
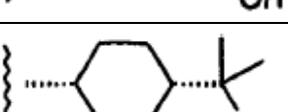
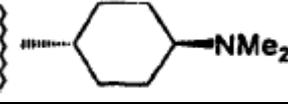
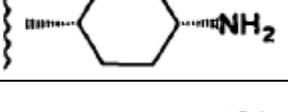
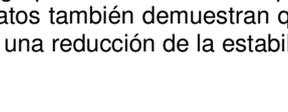
ABD466	-F	-F		2
ABD575	-F	-Cl		42

Tabla 3B
Datos de estabilidad de microsomas hepáticos humanos



Compuesto	-R ^{X2}	-R ^{X4}	-DQ	T _{1/2} (min)
ABD599	-F	-F		287
ABD655	-F	-Cl		228
ABD777	-F	-F		69
ABD769	-F	-F		42
ABD770	-F	-F		-
ABD771	-F	-F		-
ABD772	-F	-F		-
ABD773	-F	-F		54

ABD774	-F	-F		-
ABD775	-F	-F		-
ABD796	-F	-F		54
ABD813	-F	-F		45.4
ABD815	-F	-F		13.2
ABD776	-F	-F		137
ABD781	-F	-F		41
ABD786	-F	-F		12
ABD787	-F	-F		Estable
ABD794	-F	-F		Estable
ABD795	-F	-F		15
ABD798	-F	-F		Estable
ABD799	-F	-F		Estable
ABD812	-F	-F		585

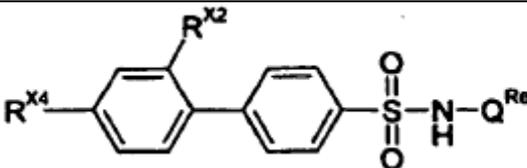
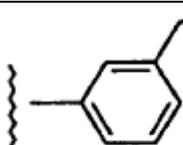
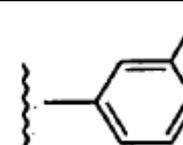
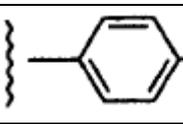
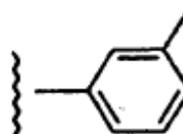
Estos datos demuestran que es posible reemplazar el grupo fenileno de $-Q^{Ref}$ por una estructura carbocíclica saturada sin una pérdida de estabilidad metabólica. Los datos también demuestran que este reemplazo no es trivial ni predecible, y que puede conducir bien a un aumento o a una reducción de la estabilidad metabólica.

Estudio biológico 3

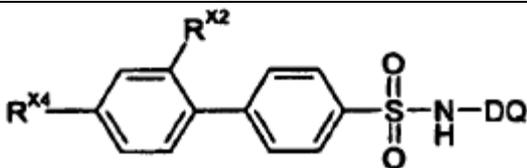
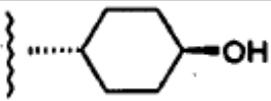
Se determinó la solubilidad de una serie de compuestos APSAC y se comparó con la solubilidad de una selección de compuestos estructuralmente relacionados usando los ensayos descritos anteriormente.

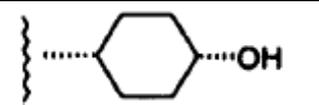
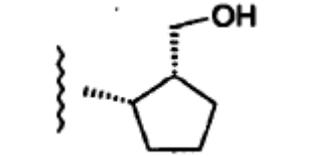
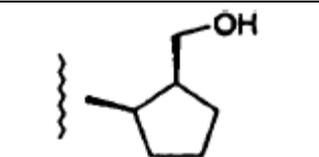
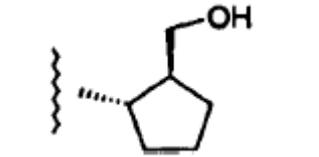
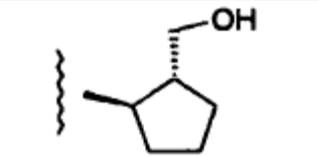
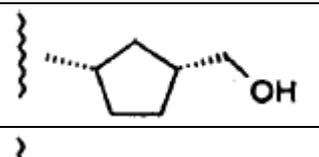
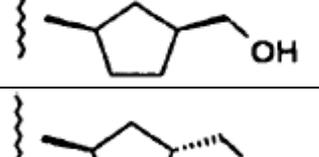
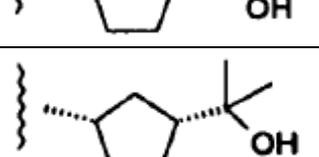
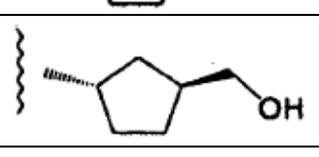
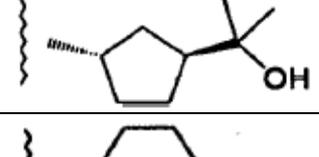
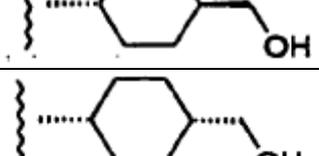
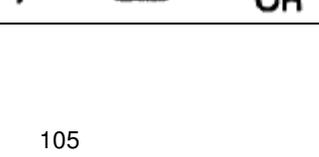
5

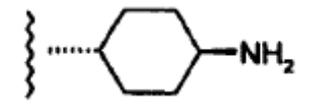
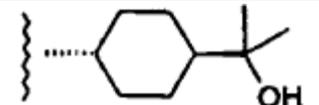
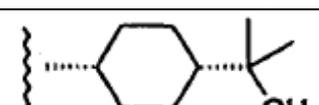
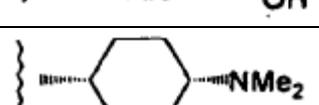
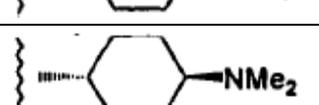
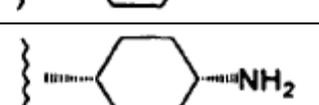
Se determinó la solubilidad en el modelo biológico de fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) para varios compuestos APSAC, así como para varios compuestos de referencia, usando el ensayo de solubilidad acuosa descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 4A Datos de solubilidad acuosa (Compuestos de referencia)				
				
Compuesto	R ^{X2}	R ^{X4}	Q ^{Ref}	Solubilidad (mg/ml)
ABD455	Cl	Cl		0.02
ABD456	F	F		0.04
ABD466	F	F		0.04
ABD575	F	Cl		0.07

10

Tabla 4B Datos de solubilidad acuosa				
				
Compuesto	-R ^{X2}	-R ^{X4}	DQ	Solubilidad (mg/ml)
ABD599	-F	-F		0,03
ABD655	-F	-Cl		0,03

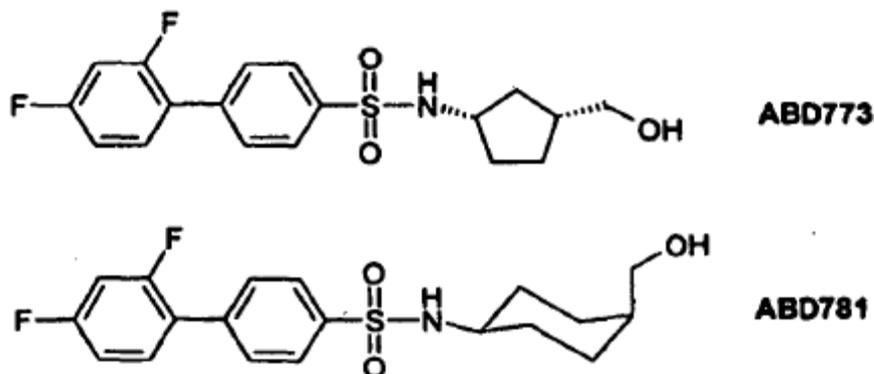
ABD777	-F	-F		0,06
ABD769	-F	-F		0,07
ABD770	-F	-F		-
ABD771	-F	-F		-
ABD772	-F	-F		-
ABD773	-F	-F		0,89
ABD774	-F	-F		-
ABD775	-F	-F		-
ABD796	-F	-F		0,20
ABD813	-F	-F		0,33
ABD815	-F	-F		0,25
ABD776	-F	-F		0,082
ABD781	-F	-F		0,59

ABD786	-F	-F		0,032
ABD787	-F	-F		0,14
ABD794	-F	-F		0,012
ABD795	-F	-F		0,05
ABD798	-F	-F		4,7
ABD799	-F	-F		7,2
ABD812	-F	-F		0,98

Estos datos demuestran que es posible lograr un aumento sustancial de la solubilidad mediante el reemplazo del grupo fenileno de -Q^{Ref} por una estructura carbocíclica saturada. Los datos también demuestran que este reemplazo no es trivial ni predecible, y que puede conducir bien a un aumento o a una reducción de la estabilidad metabólica. Además, los datos muestran la excepcional solubilidad acuosa conferida por los grupos 3-(CH₂OH)-ciclopent-1-ilo (por ejemplo, como los encontrados en **ABD773**), 4-(CH₂OH)ciclohex-1-ilo (por ejemplo, como los encontrados en **ABD781**) y 4-(NMe₂)-ciclohexan-1-ilo (por ejemplo, como los encontrados en **ABD798** y **ABD799**).

Estudio biológico 4

Se determinó la absorción oral de los compuestos APSAC **ABD773** y **ABD781** en un modelo de rata como se ha descrito anteriormente.



Se examinaron los niveles en plasma de **ABD773** o **ABD781** tras la dosificación oral o intravenosa (1 mg/kg) (véanse las Figuras 1 y 2 y las Figuras 3 y 4, respectivamente) *in vivo* en ratas usando un sistema de detección LC/TOF-MS de ultra-rendimiento, como se ha descrito anteriormente. Los datos farmacocinéticos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 4 Datos farmacocinéticos						
	ABD773 (1 mg/kg)		ABD781 (1 mg/kg)		Compuesto de referencia ABD455 (2,5 mg/kg)	
% biodisponibilidad F	13		43		3	
	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
AUC (ng/ml/min)	1.500	11.900	9.600	22.400	1,2	9
T _{1/2} (h)	3,17	0,81	3,28	0,87	0,8	0,53

Los datos muestran una mejor absorbancia del compuesto APSAC **ABD773** superior a la del compuesto de referencia **ABD455** (véanse las Figuras 5 y 6; Tabla 4) con una biodisponibilidad (F) del 13 % y una semivida prolongada de 3,17 horas. El compuesto APSAC **ABD781** se absorbe especialmente bien después de la administración oral con una biodisponibilidad (F) del 43 % y una semivida prolongada de 3,28 horas, siendo superior a la del compuesto de referencia **ABD455**. Los datos demuestran que el compuesto APSAC **ABD781** muestra las propiedades requeridas para un fármaco activo por vía oral.

10 Estudio biológico 5

Se determinó la capacidad de los compuestos APSAC para activar la caspasa 3 en presencia de TNF α usando el ensayo de sustrato enzimático fluorogénico descrito anteriormente.

15 La Figura 7 muestra una serie de imágenes de monocitos humanos monitorizados usando microscopía de luz fluorescente y que muestran los efectos de **ABD599** y **ABD781** sobre la activación de la caspasa 3 en presencia de TNF α : (a) TNF α solo; (b) TNF α con **ABD599** 10 μ M; y (c) TNF α con **ABD781** 10 μ M, mediante el uso de un colorante que emite fluorescencia solo al ser activado por la caspasa 3.

20 Estos datos muestran que, en presencia de TNF α solo, no se detecta fluorescencia (la imagen es negra lisa sin emisión de luz de las células, que se mostraría mediante manchas blancas). Esto indica que hay poca activación de la caspasa 3 y que las células no sufren apoptosis activa tras el tratamiento con TNF α solo. Tras la adición bien de **ABD599** o de **ABD781**, se detecta fluorescencia en la población de células, como se demuestra por las imágenes que muestran un fondo negro con múltiples células emisoras de luz que aparecen como puntos blancos. Estos datos
25 indican que ha habido una activación significativa de la caspasa 3 y que las células están sufriendo apoptosis activa.

Estos datos demuestran que los compuestos APSAC son capaces de activar la caspasa 3 y, por tanto, de inducir la apoptosis, pudiendo ser, por tanto, útiles en el tratamiento de tumores asociados con la inactivación o la alteración de la inducción de las caspasas o con la señalización aberrante de las caspasas.

30 La información anterior ha descrito los principios, las realizaciones preferidas y los modos de operación de la presente invención. Sin embargo, no se ha de interpretar que la invención se limite a las realizaciones particulares tratadas. En cambio, las realizaciones descritas anteriormente se deben considerar ilustrativas en lugar de restrictivas.

35 **Referencias**

En el presente documento, se cita una serie de patentes y publicaciones con el fin de describir de manera más completa y desvelar el estado de la técnica a la que pertenece la invención. A continuación, se proporcionan las
40 citas completas de dichas referencias.

Baud *et al.*, 1999, "Signaling by proinflammatory cytokines: oligomerization of TRAF2 and TRAF6 is sufficient for JNK and IKK activation and target gene induction via an amino-terminal effector domain", *Genes Dev.*, Vol. 13, pág. 1297-1308.

45 Baud *et al.*, 2009, "Is NF κ B a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 8, pág. 33-40.

Brennan *et al.*, 1989, "Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 2, pág. 244-247.

50 Brennan *et al.*, 1992, "Enhanced expression of tumor necrosis factor receptor mRNA and protein in mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis synovial joints", *Eur. J. Immunol.*, Vol. 22, pág. 1907-1912.

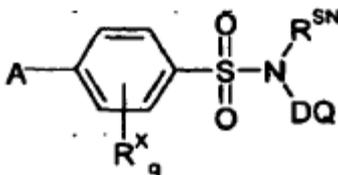
Brennan *et al.*, 1996, "Cytokines in autoimmunity", *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8, pág. 872-877.

Elliott *et al.*, 1994, "Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis

- factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 344, pág. 1105-1110.
- Feldmann *et al.*, 1994, "TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis," *Circ. Shock*, Vol. 43, pág. 179-184.
- 5 Feldmann *et al.*, 1996, "Rheumatoid arthritis", *Cell*, Vol. 85, pág. 307-310.
- Feldmann *et al.*, 2001, "The role, of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis", *Curr. Dir. Autoimmun.*, Vol. 3, pág. 188-199.
- Firestein *et al.*, 1999, "Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease", *Arthritis Rheum.*, Vol. 42, pág. 609-621.
- 10 Firestein, 1996, "Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors?", *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, pág. 1781-1790.
- Firestein, 2005 "Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", *J. Clin. Rheumatol.*, Vol. 11. pág. S39-S44.
- Gottlieb, 2005, "Psoriasis: Emerging Therapeutic Strategies", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 4, pág. 19-34.
- 15 Greig *et al.*, 2004, "Alkyl aryl sulfonamides as therapeutic agents for the treatment of bone conditions". Publicación de solicitud internacional publicada número WO 2005/118528.
- Greig *et al.*, 2006, "Development and characterization of biphenylsulfonamides as novel inhibitors of bone resorption", *J. Med. Chem.*, Vol 49: pág. 7487-7492.
- Greig *et al.*, 2008, "Biphenyl-4-yl-sulfonic acid arylamides and Their Use as Therapeutic Agents", publicación de patente internacional número WO 2008/114022 (número de solicitud PCT/GB2008/000989) publicada en
- 20 septiembre de 2008.
- Jin *et al.*, 2004, "CCR8 Antagonists", publicación de patente internacional número WO 2004/073619 A2 publicada el 2 de septiembre de 2004.
- Jimi *et al.*, 2004, "Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo", *Nat. Med.*, Vol. 10, pág. 617-624.
- 25 Joosten *et al.*, 1996, "Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra", *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, pág. 797-809.
- Klareskog *et al.*, 2006, "A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs", *Ann. Rheum. Dis.*, Vol. 65, pág. 1578-1584.
- 30 Klareskog *et al.*, 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis", *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, Vol. 2, pág. 425-433.
- Korzenik *et al.*, 2006, "Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 5, pág. 197-209.
- 35 U *et al.*, 2008, "A tumor necrosis factor-[alpha]-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease", *Nature Medicine*, Vol. 14(8), pág. 863-868.
- Liu, 2005, "Molecular mechanism of TNF signaling and beyond", *Cell Res.*, Vol. 15, pág. 24-27.
- Luckman *et al.*, 1998, "Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages", *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 13, pág. 1668-1678.
- 40 Mantovani, 2009, "Inflaming metastasis", *Nature*, Vol. 457, pág. 36-37.
- McInnes *et al.*, 2005, "Targeting cytokines beyond tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis", *Curr. Pain Headache Rep.*, Vol. 9, pág. 405-411.
- Mount *et al.*, 2005, "Rheumatoid arthritis market", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 2, pág. 11-12.
- 45 Nociari *et al.*, 1998, "A Novel one-step, highly sensitive fluorimetric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 213, pág. 157-167.
- O'Brien *et al.*, 2000, "Structure-activity relationships and pharmacokinetic analysis for a series of potent, systemically available biphenylsulfonamide matrix metalloproteinase inhibitors". *J. Med. Chem.* Vol 43: pág 156-166.
- 50 Philchenkov *et al.*, 2004, "Caspases and cancer mechanisms of inactivation and new treatment modalities", *Exp. Oncol.*, Vol 26, pp 82-97.
- Roodman, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* , Vol. 1068, pág. 100-109.
- Smolen *et al.*, 2003, "Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis", *Nat. Rev. Drug Disc.* , Vol. 2, pág. 473-488.
- 55 Tanaka *et al.*, 2003, "Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function", *J. Bone Miner. Metab.*, Vol. 21, pág. 123-133.
- van den Berg *et al.*, 1999, "Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-1", *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, Vol. 13, pág. 577-597.
- van den Berg, 2002, "Is there a rationale for combined TNF and IL-1 blocking in arthritis?", *Clin. Exp. Rheumatol.*, Vol. 20, pág. S21-S25.
- 60 Weissmann, 2006, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis", *Bull. Hosp. Jt. Dis.*, Vol. 64, pág. 12-15.
- Ziff, 1990, "Rheumatoid arthritis - it's present and future", *J. Rheumatol.*, Vol. 17, pág. 127-133.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5 en la que:

- A es, independientemente:



10 - Ar es, independientemente, fenilo, piridinilo o pirimidinilo; y
- p es, independientemente, un número entero de 0 a 3;

y en la que:

15 q es, independientemente, un número entero de 0 a 3;

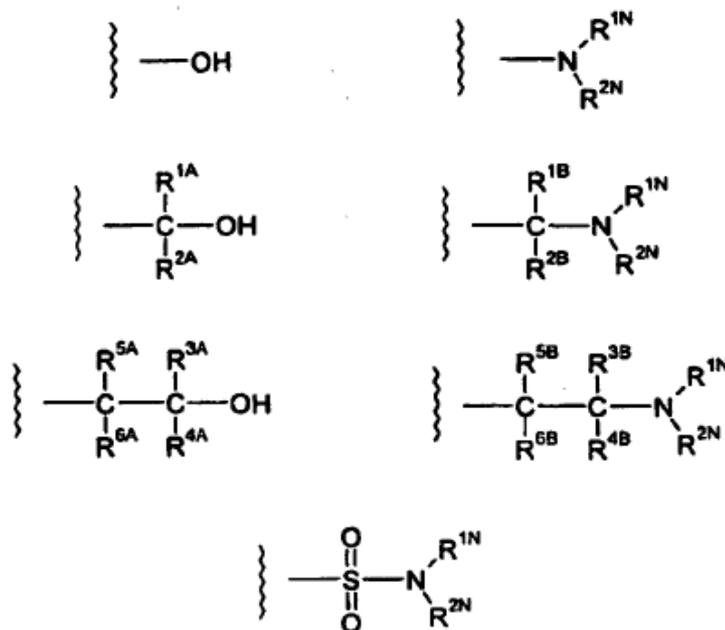
y en la que:

20 - R^{SN} es, independientemente, -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en la que:

25 - DQ es, independientemente, -D¹-Q¹ o -D²=O;
- D¹- es, independientemente, ciclopentano-di-ilo, ciclohexano-di-ilo, cicloheptano-di-ilo, biciclo[3.1.1]heptano-di-ilo o biciclo[3.2.1]octano-di-ilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D;
- D²= es, independientemente, ciclopentano-il-ilideno, ciclohexano-il-ilideno, cicloheptano-il-ilideno, biciclo[3.1.1]heptano-il-ilideno o biciclo[3.2.1]octano-il-ilideno, y está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -R^D;
cada -R^D se selecciona, independientemente, entre -F, -Cl, -Br, -I, -R^{DD}, -CF₃, -OH, -OR^{DD}, -NH₂, -NHR^{DD} y -NR^{DD}₂; y
30 cada -R^{DD} es, independientemente, alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en la que -Q¹ se selecciona, independientemente, entre:



en los que:

- 5 cada $-R^{1N}$ es, independientemente, $-H$, $-R^{CN}$ o $-R^{CF}$;
 cada $-R^{2N}$ es, independientemente, $-H$, $-R^{CN}$ o $-R^{CF}$;
 cada $-R^{CN}$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-R^{CF}$, si está presente, es, independientemente, fluoroalquilo C_{1-4} alifático saturado;
 o
- 10 $-NR^{1N}R^{2N}$ es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C_{1-4} alifático saturado;
- 15 $-R^{1A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
 o $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
 $-R^{1B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
 o $-R^{1B}$ y $-R^{2B}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
 o $-R^{1B}$ y $-R^{2B}$ forman juntos $=O$;
- 20 $-R^{3A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{4A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
 o $-R^{3A}$ y $-R^{4A}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
 $-R^{5A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$, $-R^F$ o $-R^J$; y
 $-R^{6A}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
- 25 o $-R^{5A}$ y $-R^{6A}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
 $-R^{3B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{4B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
 o $-R^{3B}$ y $-R^{4B}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
- 30 $-R^{5B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$, $-R^F$, $-OH$ o $-OR^O$; y
 $-R^{6B}$ es, independientemente, $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
 o $-R^{5B}$ y $-R^{6B}$ forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado;
 cada $-R^C$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-R^F$ es, independientemente, fluoroalquilo C_{1-4} alifático saturado;
- 35 $-R^O$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 $-R^J$ es, independientemente, $-NH_2$, $-NHR^{JN1}$, $-NR^{JN1}R^{JN2}$ o $-NR^{JN2}R^{JN3}$;
 cada $-R^{JN1}$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado; y
 $-NR^{JN2}R^{JN3}$ es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C_{1-4} alifático saturado;
- 40

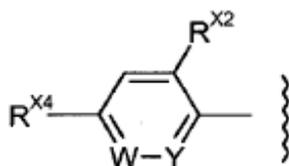
y en los que cada $-R^X$ es, independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{XX}$, -OH, $-OR^{XX}$, -SH, $-SR^{XX}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{XX}$, $-NR^{XX_2}$, $-NR^{YY}R^{ZZ}$, $-C(=O)R^{XX}$, $-OC(=O)R^{XX}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{XX}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{XX}$, $-C(=O)NR^{XX_2}$, $-C(=O)NR^{YY}R^{ZZ}$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{XX}$, $-OC(=O)NR^{XX_2}$, $-OC(=O)NR^{YY}R^{ZZ}$, $-NHC(=O)R^{XX}$, $-NR^{XX}C(=O)R^{XX}$, $-NHC(=O)OR^{XX}$, $-NR^{XX}C(=O)OR^{XX}$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{XX}$, $-NHC(=O)NR^{XX_2}$, $-NHC(=O)NR^{YY}R^{ZZ}$, $-NR^{XX}C(=O)NH_2$, $-NR^{XX}C(=O)NHR^{XX}$, $-NR^{XX}C(=O)NR^{XX_2}$, $-NR^{XX}C(=O)NR^{YY}R^{ZZ}$, -CN, $-NO_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{XX}$, $-S(=O)_2NR^{XX_2}$, $-S(=O)_2NR^{YY}R^{ZZ}$, $-S(=O)R^{XX}$, $-S(=O)_2R^{XX}$, $-OS(=O)_2R^{XX}$, $-S(=O)_2OH$ o $-S(=O)_2OR^{XX}$;
 en los que:

10 cada $-R^{XX}$ es, independientemente, alquilo C_{1-6} alifático saturado, fenilo o bencilo, en donde dicho fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre: -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-R^{XXX}$, -OH, $-OR^{XXX}$ o $-SR^{XXX}$, en los que
 cada $-R^{XXX}$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado; y
 15 cada $-NR^{YY}R^{ZZ}$ es, independientemente, azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

20 cada $-R^X$ es, independientemente, -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{XX}$, -OH, $-OR^{XX}$, $-SR^{XX}$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN o $-NO_2$; y
 cada $-R^{XX}$ es, independientemente, alquilo C_{1-4} alifático saturado.

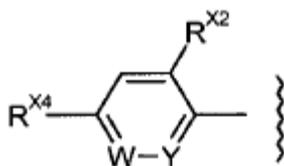
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que -A es, independientemente:



25 en el que:

=W- es -CH= y -Y= es -CH=;
 $-R^{X2}$ es, independientemente, -H o $-R^{X2S}$;
 $-R^{X4}$ es, independientemente, -H o $-R^{X4S}$;
 30 $-R^{X2S}$ es, independientemente, $-R^X$; y
 $-R^{X4S}$ es, independientemente, $-R^X$.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que -A es, independientemente:



35 en la que:

=W- es -CH= y -Y= es -N=;
 $-R^{X2}$ es, independientemente, -H o $-R^{X2S}$;
 $-R^{X4}$ es, independientemente, -H o $-R^{X4S}$;
 40 $-R^{X2S}$ es, independientemente, $-R^X$; y
 $-R^{X4S}$ es, independientemente, $-R^X$.

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, en el que:

45 $-R^{X2}$ es, independientemente, $-R^{X2S}$; y
 $-R^{X4}$ es, independientemente, $-R^{X4S}$.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que:

50 $-R^{X2S}$ es, independientemente, -F, -Cl o $-CF_3$; y
 $-R^{X4S}$ es, independientemente, -F, -Cl o $-CF_3$.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que:

- R^{X2S} es, independientemente, -F; y
- R^{X4S} es, independientemente, -F.

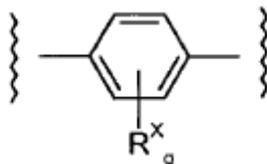
5

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que:

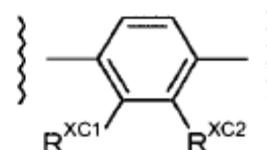
- R^{X2S} es, independientemente, -Cl; y
- R^{X4S} es, independientemente, -Cl.

10

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el grupo fenileno principal:



es:



15 en la que:

- R^{XC1} es, independientemente, -H o -R^{XCC};
- R^{XC2} es, independientemente, -H;
- cada -R^{XCC} es, independientemente, -F, -Cl, o -R^{XCCC}; y
- cada -R^{XCCC} es, independientemente, -Me o -Et.

20

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que:

- R^{XC1} es, independientemente, -H; y
- R^{XC2} es, independientemente, -H.

25

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que -R^{SN} es, independientemente, -H.

30

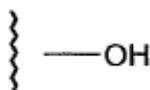
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que -DQ es, independientemente, -D¹-Q¹.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que -D¹- es, independientemente, ciclohexano-1,4-di-ilo.

35

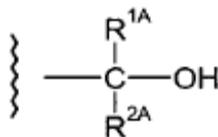
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que -D¹- es, independientemente, 4-metil-ciclohexano-1,4-di-ilo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que -Q¹ es, independientemente:



40

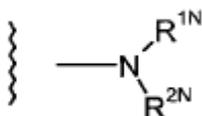
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que -Q¹ es, independientemente:



en el que:

- 5 -R^{1A} es, independientemente, -H o -R^C;
 -R^{2A} es, independientemente, -H o -R^C; y
 cada -R^C es, independientemente, -Me o -Et.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que -Q¹ es, independientemente:



en la que:

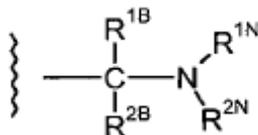
bien:

- 15 -R^{1N} es, independientemente, -H o -R^{CN};
 -R^{2N} es, independientemente, -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{CN} es, independientemente, -Me o -Et;

o:

-NR^{1N}R^{2N} es, independientemente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que -Q¹ es, independientemente:



en la que:

- 30 -R^{1B} es, independientemente, -H o -R^C;
 -R^{2B} es, independientemente, -H o -R^C; y
 cada -R^C es, independientemente, -Me o -Et;

y en la que:

bien:

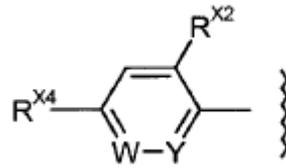
- 35 -R^{1N} es, independientemente, -H o -R^{CN};
 -R^{2N} es, independientemente, -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{CN} es, independientemente, -Me o -Et;

o:

45 -NR^{1N}R^{2N} es, independientemente, pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados, independientemente, entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

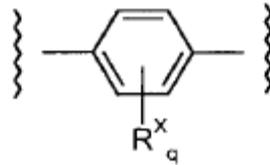
-A es, independientemente:



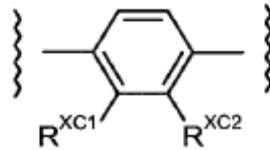
en la que:

- 5
- W- es -CH= y -Y= es -CH=;
 - R^{X2} es, independientemente, - R^{X2S} ;
 - R^{X4} es, independientemente, - R^{X4S} ;
 - R^{X2S} es, independientemente, -F; y
 - R^{X4S} es, independientemente, -F;

- 10 el grupo fenileno principal:

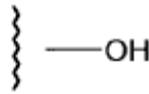


es:

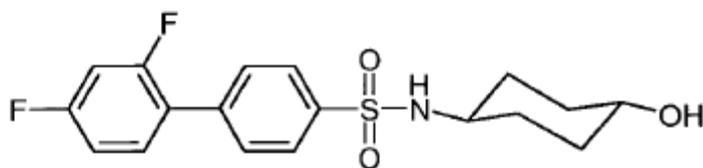


en el que:

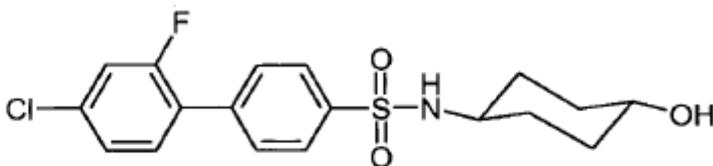
- 15
- R^{XC1} es, independientemente, -H; y
 - R^{XC2} es, independientemente, -H;
- 20
- R^{SN} es, independientemente, -H;
 - DQ es, independientemente, -D¹-Q¹;
 - D¹- es, independientemente, 4-metil-ciclohexano-1,4-di-ilo; y
 - Q¹ es, independientemente:



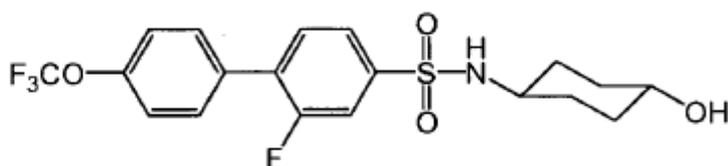
- 25 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



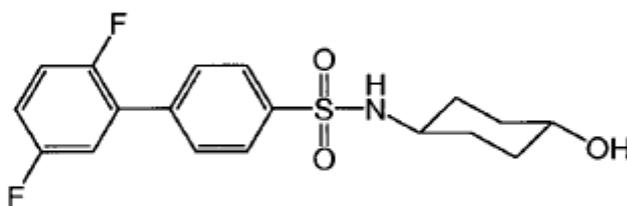
(ABD599),



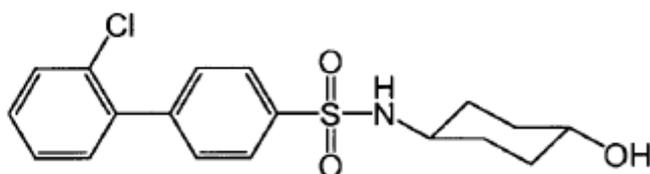
(ABD655),



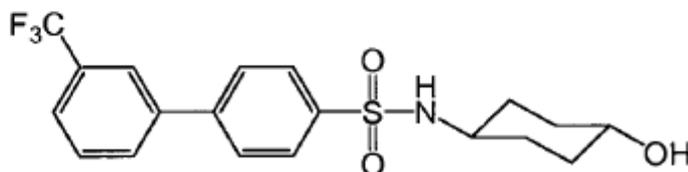
(ABD665),



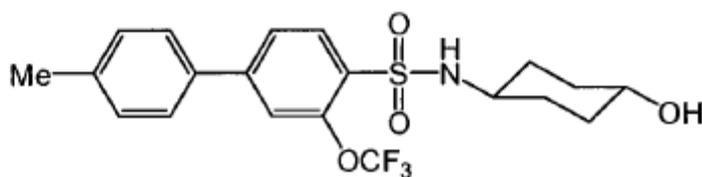
(ABD679),



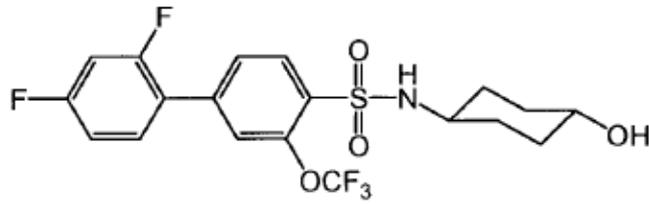
(ABD682),



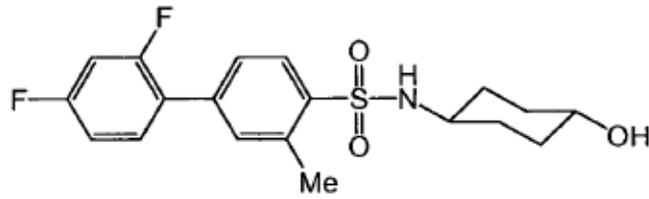
(ABD683),



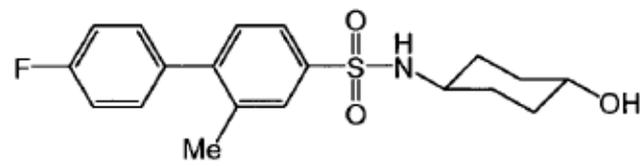
(ABD684),



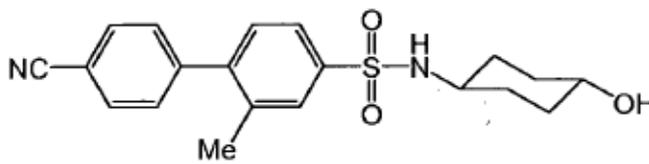
(ABD698),



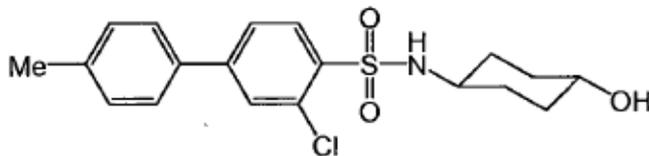
(ABD699),



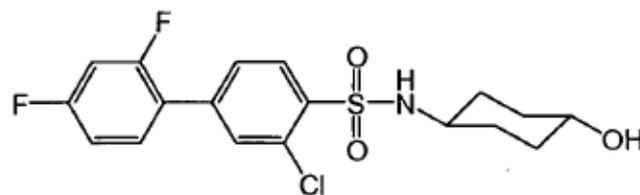
(ABD702),



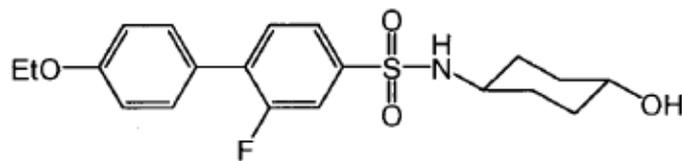
(ABD703),



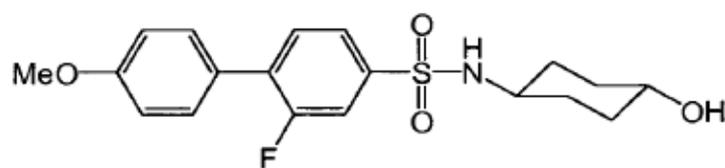
(ABD704),



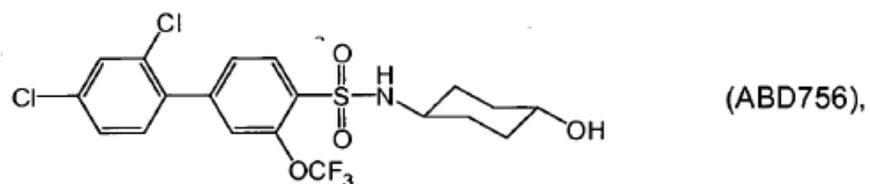
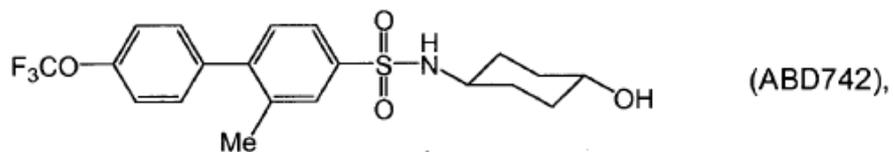
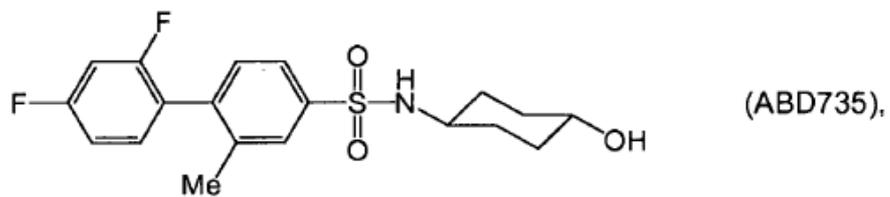
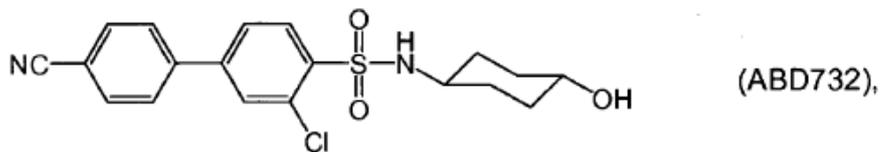
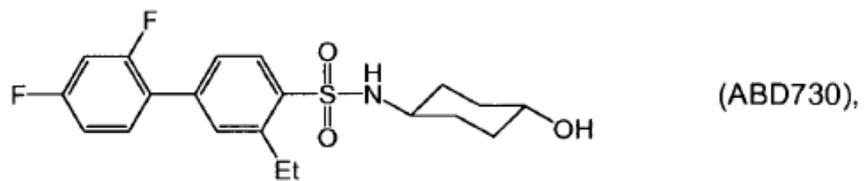
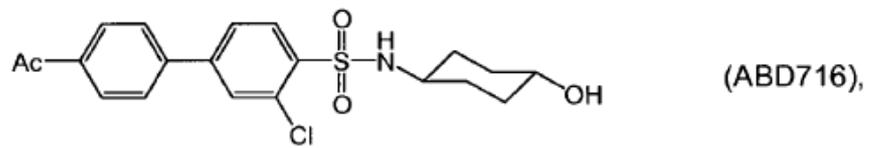
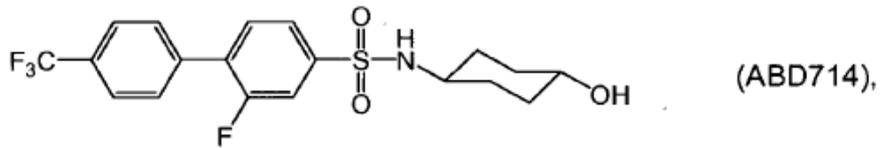
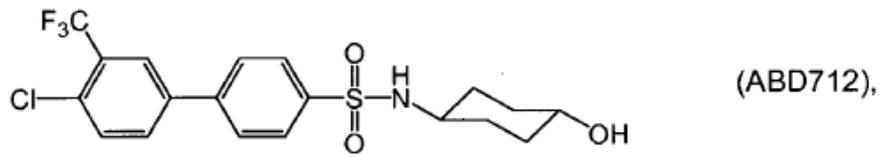
(ABD705),

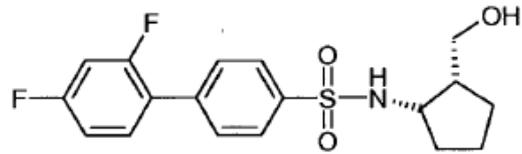


(ABD706),

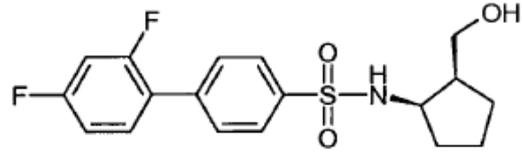


(ABD710),

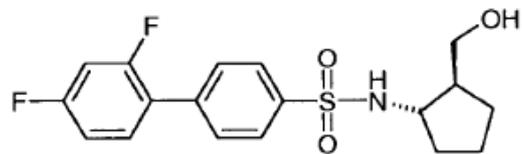




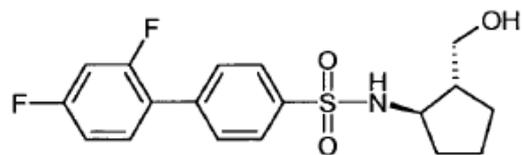
(ABD769),



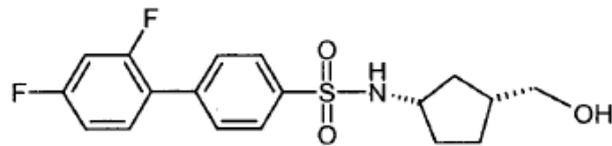
(ABD770),



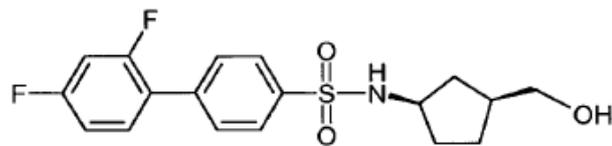
(ABD771),



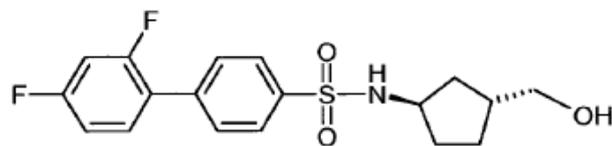
(ABD772),



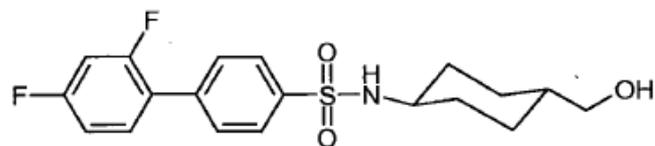
(ABD773),



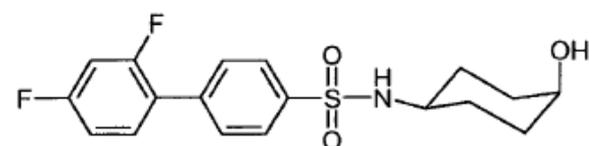
(ABD774),



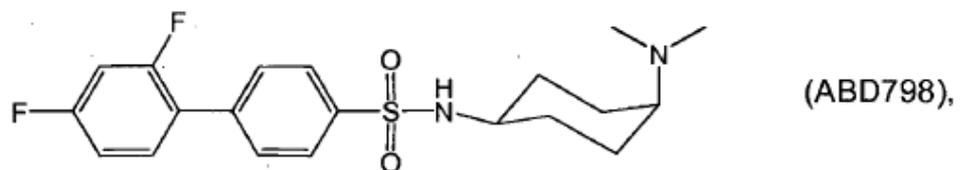
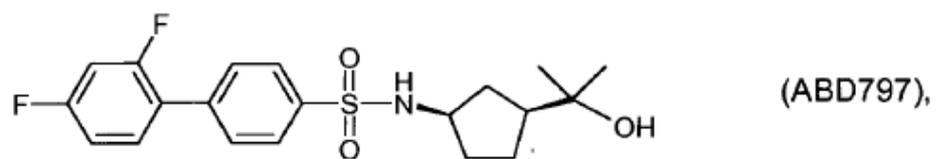
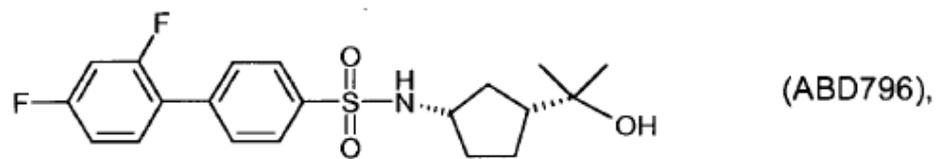
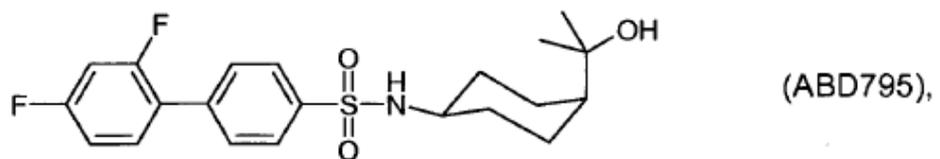
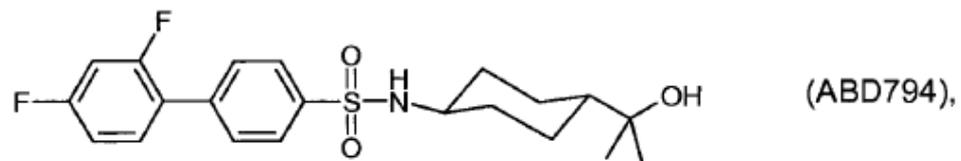
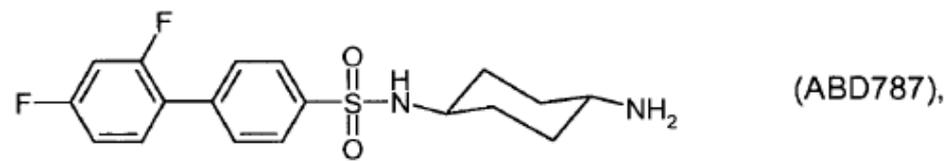
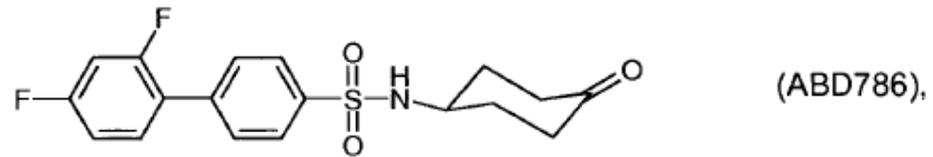
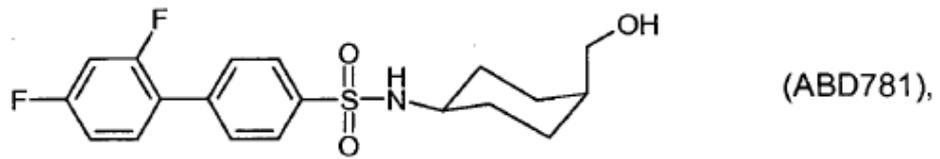
(ABD775),

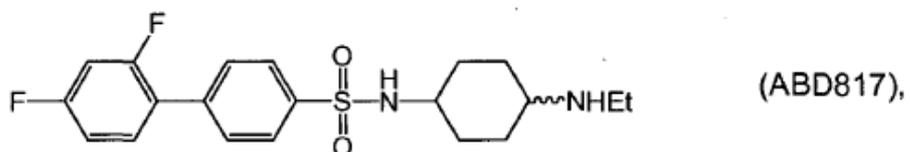
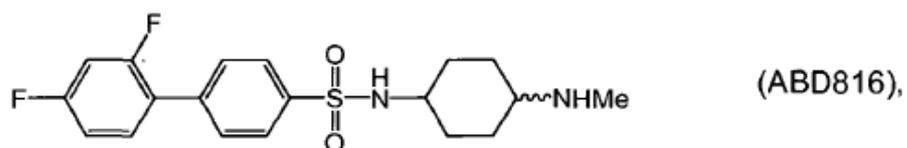
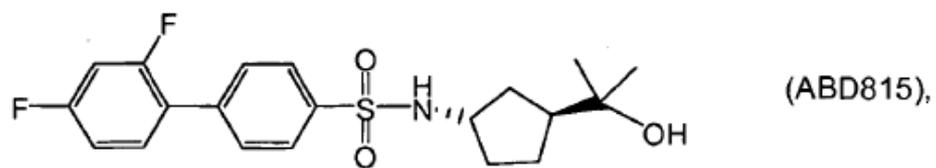
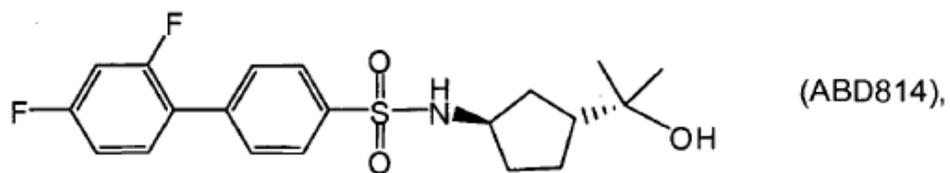
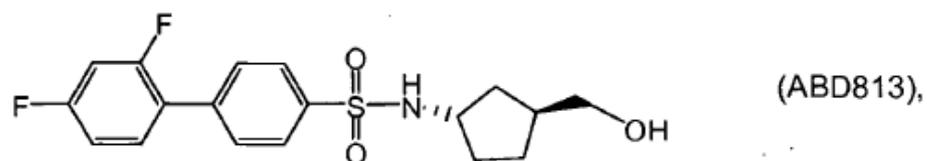
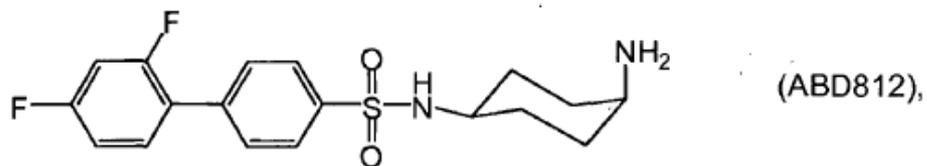
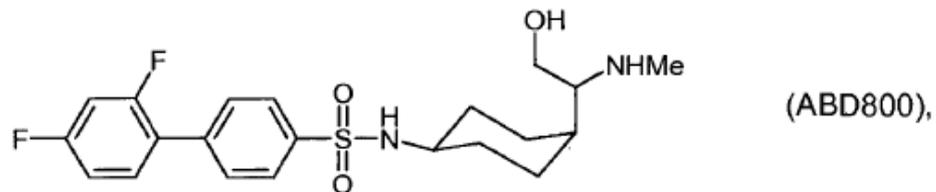
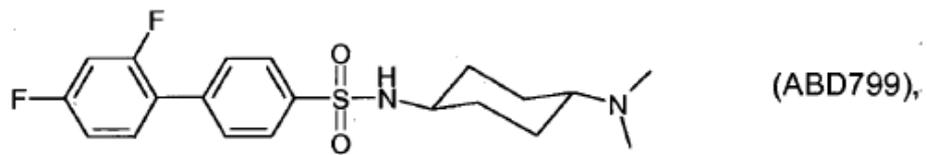


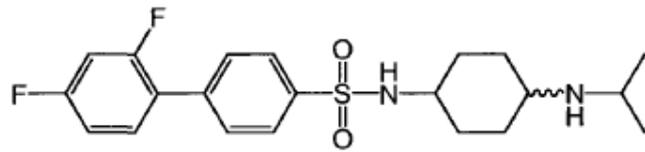
(ABD776),



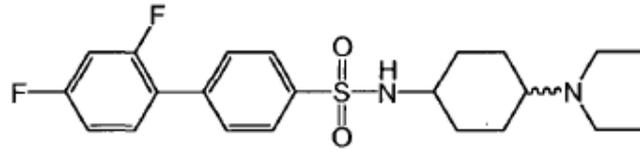
(ABD777),



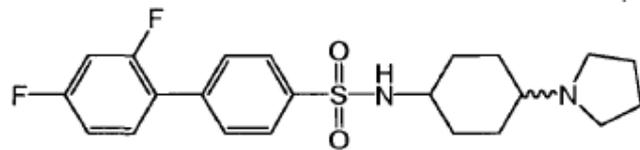




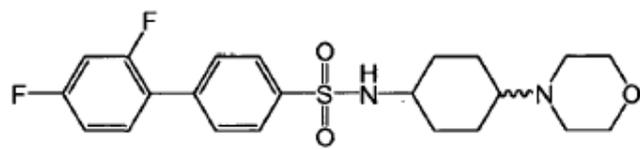
(ABD818),



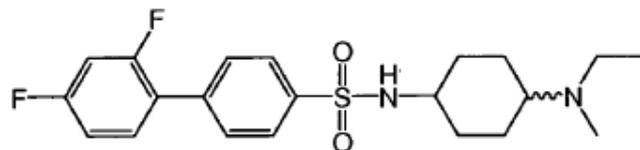
(ABD819),



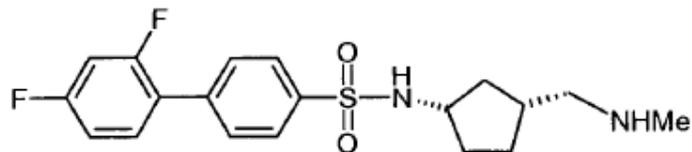
(ABD820),



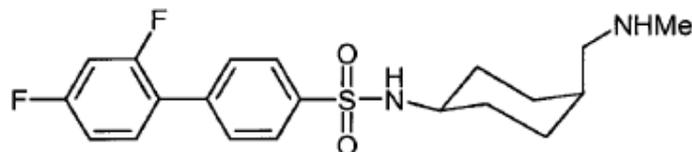
(ABD821),



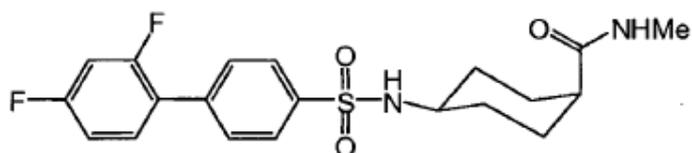
(ABD822),



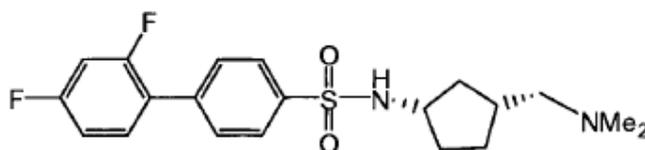
(ABD823),



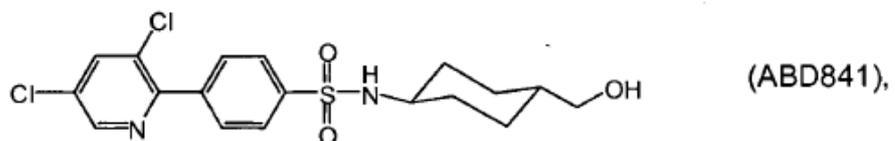
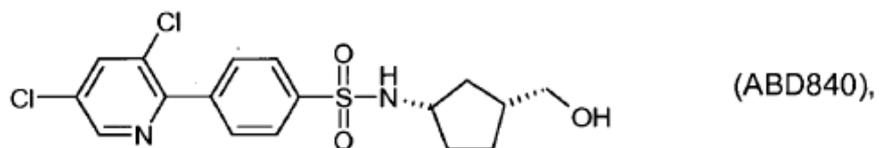
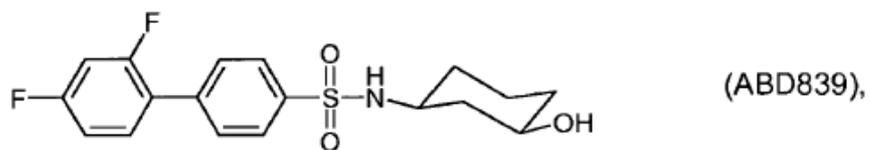
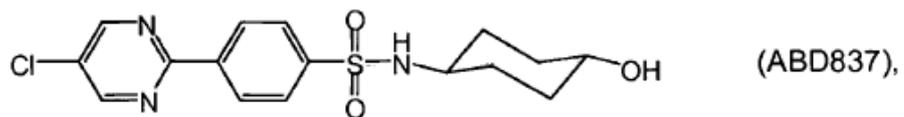
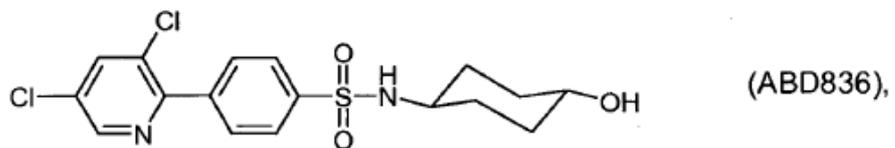
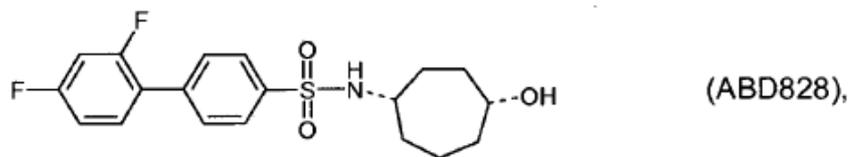
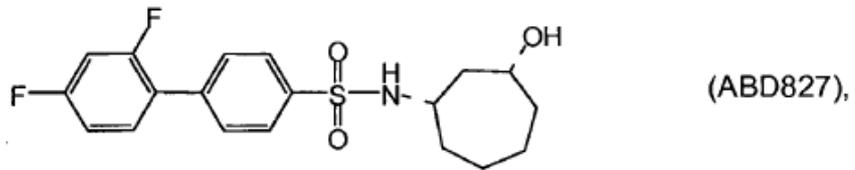
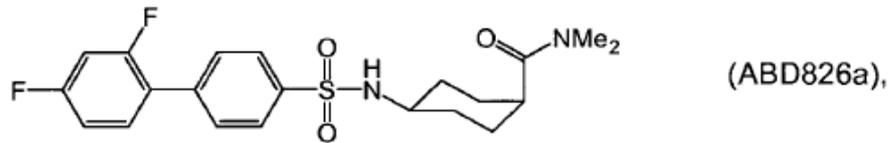
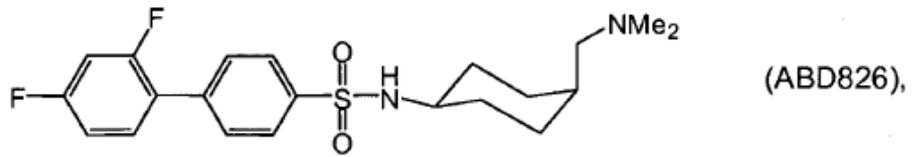
(ABD824),

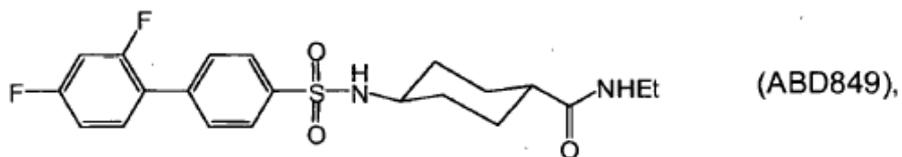
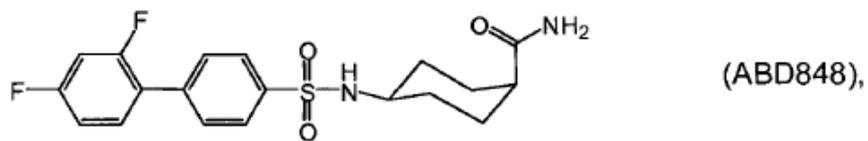
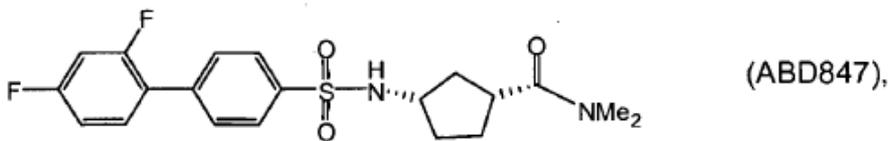
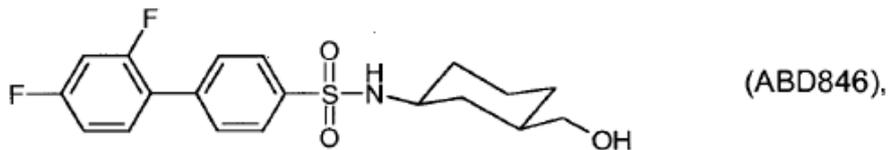
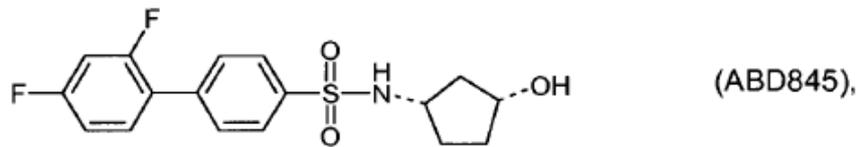
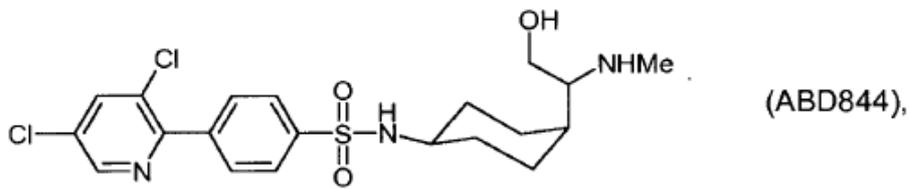
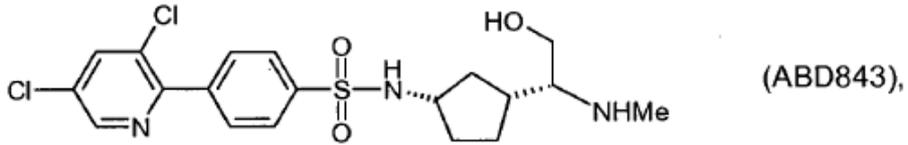
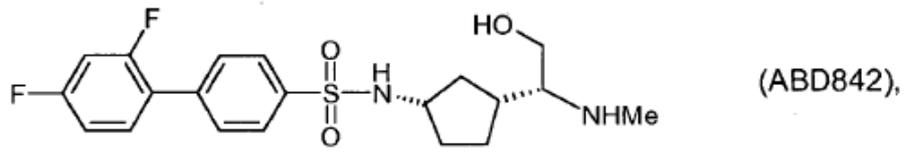


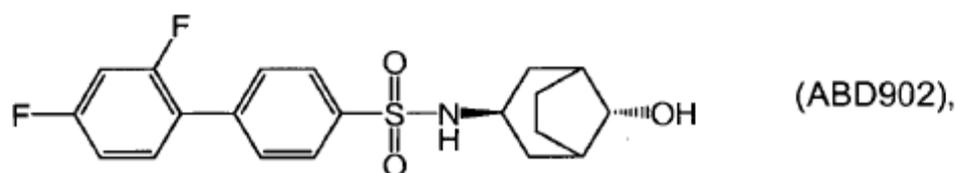
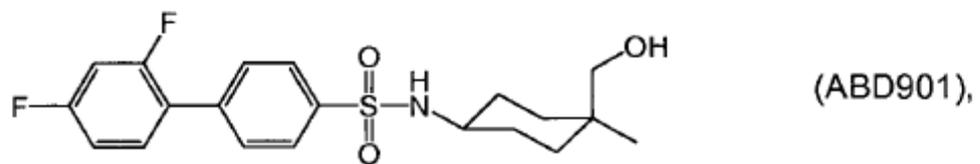
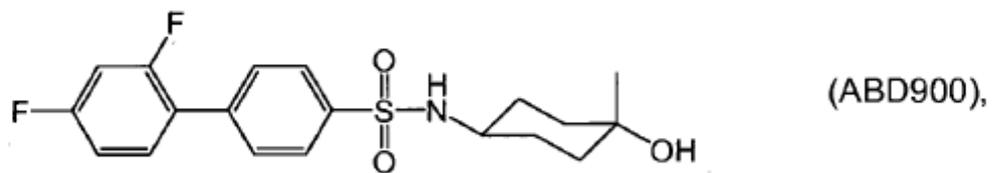
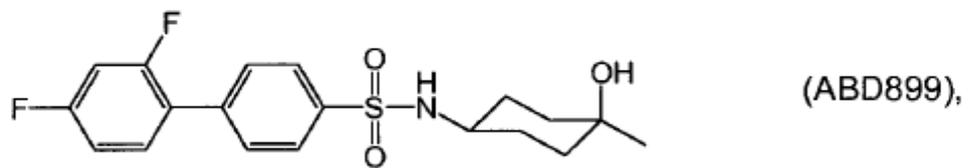
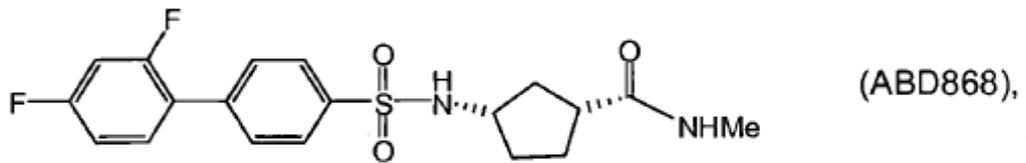
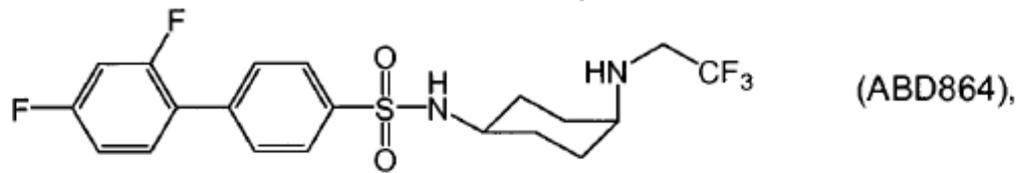
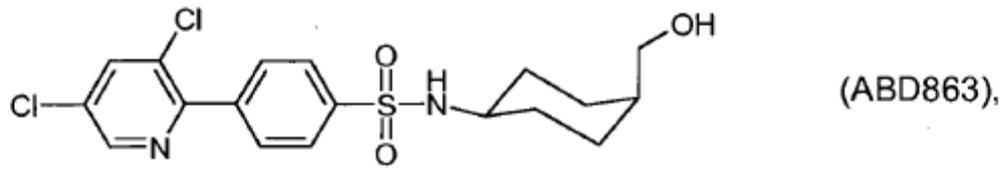
(ABD824a),

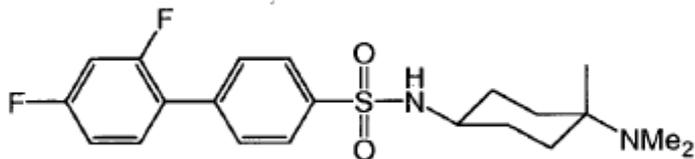


(ABD825),



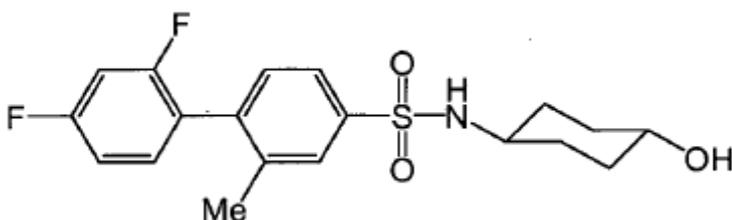






(ABD903).

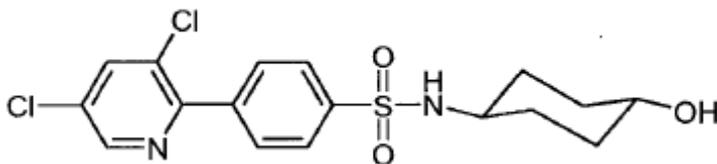
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



(ABD735).

5

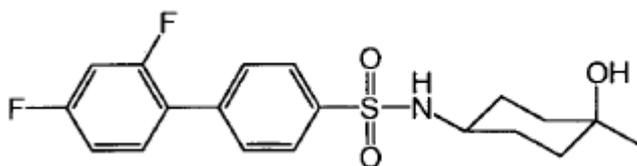
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



(ABD836).

10

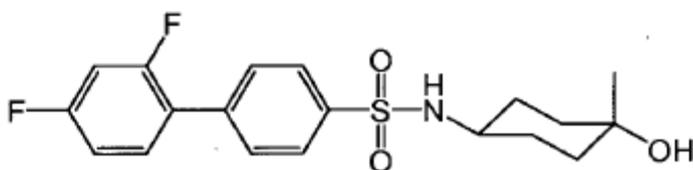
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



(ABD899).

15

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto, o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



(ABD900).

20

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

26. Un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

25

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en un método de tratamiento:

- 5 un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
 un trastorno asociado a inflamación y/o a activación del sistema inmune;
 un trastorno mediado por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune;
 inflamación;
 un trastorno asociado a inflamación o a activación del sistema inmune;
 artritis reumatoide;
- 10 soriasis;
 artritis soriásica;
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);
 aterosclerosis;
 espondilitis anquilosante;
- 15 enfermedad inflamatoria intestinal;
 una respuesta inmune que conduce al rechazo de un órgano o de un injerto tras un trasplante;
 un tumor que sobreexpresa TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B, o en el que la inhibición de TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B facilita o mejora la acción de agentes tumoricidas citotóxicos;
 una neoplasia maligna hematológica;
- 20 una neoplasia maligna hematológica asociada a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
 mieloma múltiple, leucemia o linfoma;
 mieloma múltiple, leucemia o linfoma asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
- 25 un cáncer de tumor sólido;
 un cáncer de tumor sólido asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
 cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón,
 cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma;
 cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón,
 30 cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma
 asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
 linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda;
 una neoplasia maligna hematológica asociada a inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a
 señalización aberrante de las caspasas;
- 35 linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociado a la
 inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a señalización aberrante de las caspasas;
 carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata,
 cáncer de colon o ameloblastoma de células basales;
 un cáncer de tumor sólido asociado a inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a la señalización
 40 aberrante de las caspasas;
 carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata,
 cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado a inactivación o a alteración de la inducción de
 caspasas o a la señalización aberrante de las caspasas;
 pérdida ósea;
- 45 destrucción de las articulaciones;
 pérdida ósea asociada con artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad
 ósea de Paget;
 artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 neoplasia ósea; o
- 50 aflojamiento aséptico de implantes protésicos.

29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

- 55 un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
 un trastorno asociado a inflamación y/o a activación del sistema inmune;
 un trastorno mediado por activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune;
 inflamación;
 un trastorno asociado a inflamación o a activación del sistema inmune;
- 60 artritis reumatoide;
 soriasis;
 artritis soriásica;
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);
 aterosclerosis;
- 65 espondilitis anquilosante;

- enfermedad inflamatoria intestinal;
 una respuesta inmune que conduce al rechazo de un órgano o de un injerto tras un trasplante;
 un tumor que sobreexpresa TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B, o en el que la inhibición de TNF α , IL-1, RANKL o NF κ B
 facilita o mejora la acción de agentes tumoricidas citotóxicos;
 5 una neoplasia maligna hematológica;
 una neoplasia maligna hematológica asociada a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a
 inflamación;
 mieloma múltiple, leucemia o linfoma;
 10 mieloma múltiple, leucemia o linfoma asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a
 inflamación;
 un cáncer de tumor sólido;
 un cáncer de tumor sólido asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
 15 cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón,
 cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma;
 cáncer de vejiga, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón,
 20 cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma
 asociado a activación de NF κ B, a señalización aberrante de NF κ B o a inflamación;
 linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda;
 una neoplasia maligna hematológica asociada a inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a
 25 señalización aberrante de las caspasas;
 linfoma linfoblástico de linfocitos T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociado a
 inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a señalización aberrante de las caspasas;
 carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata,
 30 cáncer de colon o ameloblastoma de células basales;
 un cáncer de tumor sólido asociado a inactivación o a alteración de la inducción de caspasas o a señalización
 aberrante de las caspasas;
 carcinoma de células renales, cáncer de mama (de mujer y/o de varón), cáncer gástrico, cáncer de próstata,
 35 cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado a inactivación o a alteración de la inducción de
 caspasas o a señalización aberrante de las caspasas;
 pérdida ósea;
 destrucción de las articulaciones;
 pérdida ósea asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad
 ósea de Paget;
 artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 40 neoplasia ósea; o
 aflojamiento aséptico de implantes protésicos.

FIGURA 1

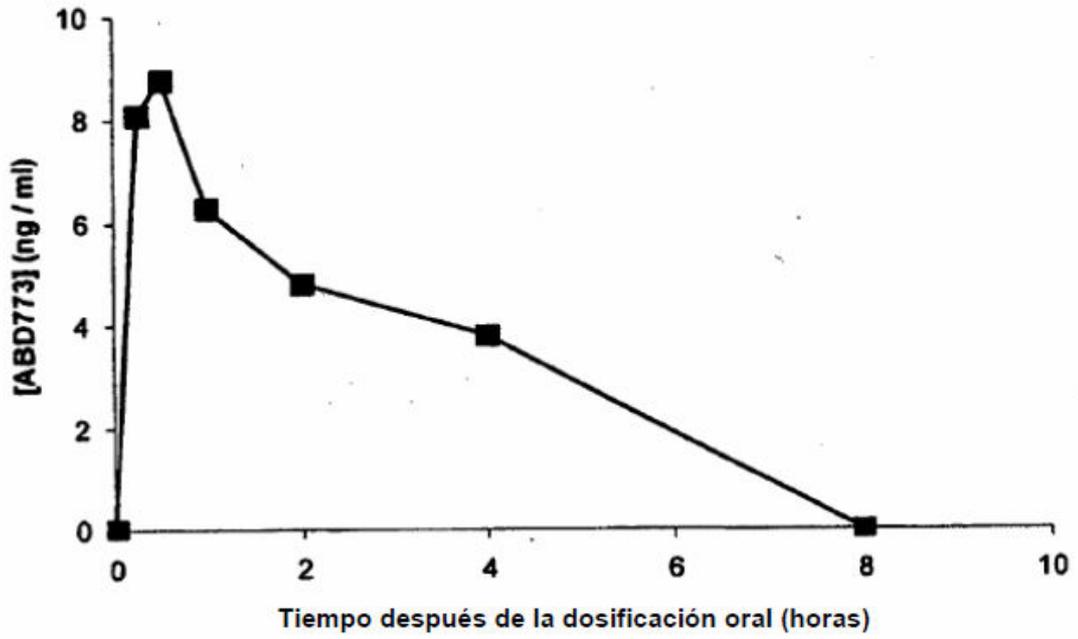


FIGURA 2

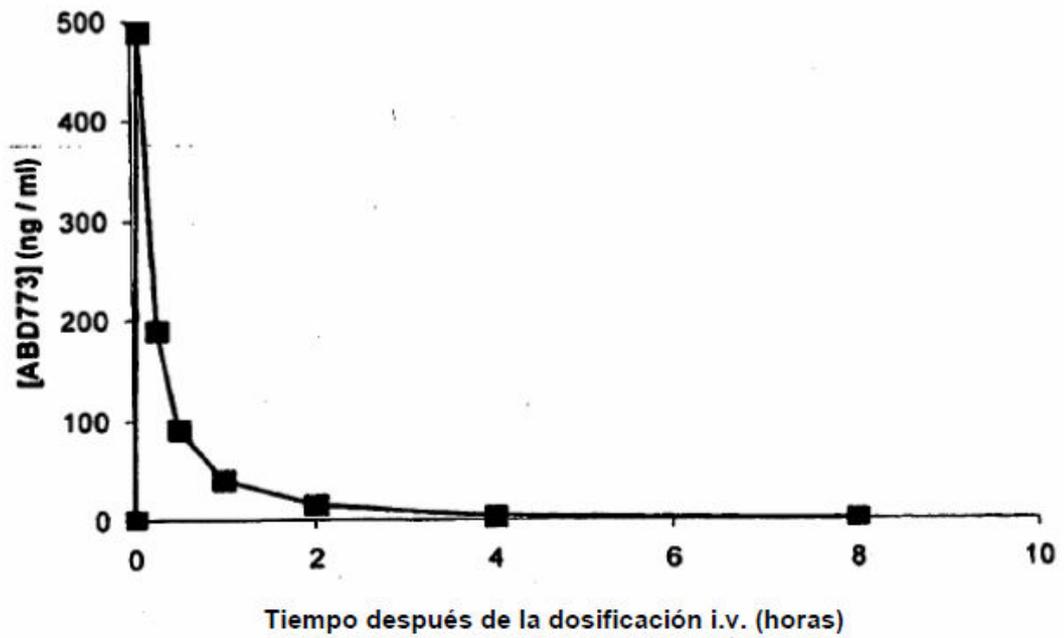


FIGURA 3

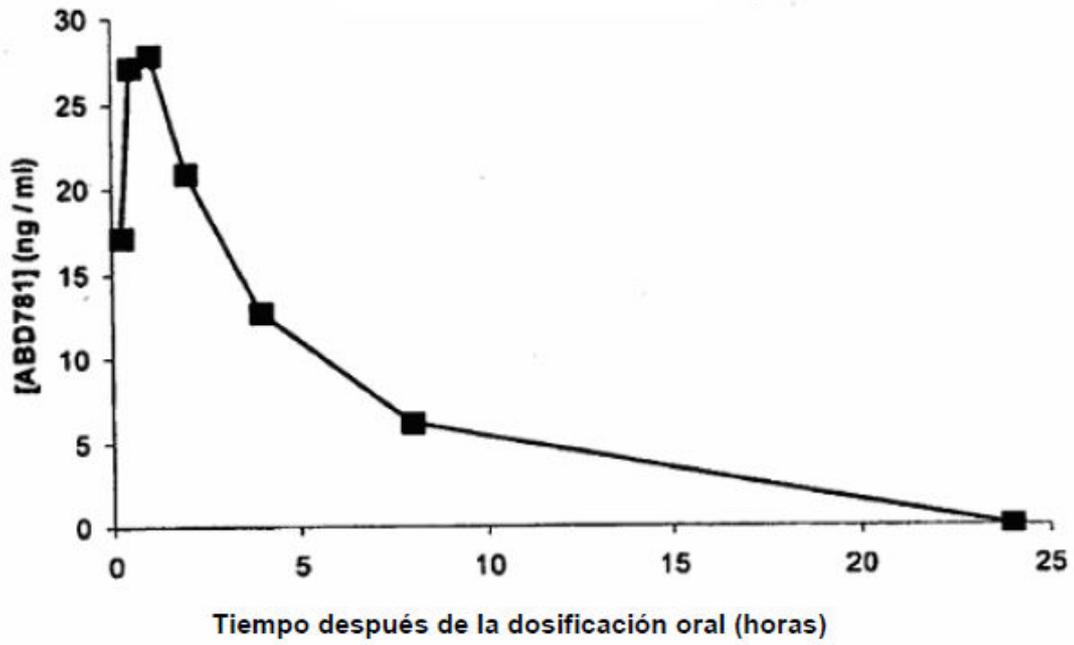


FIGURA 4

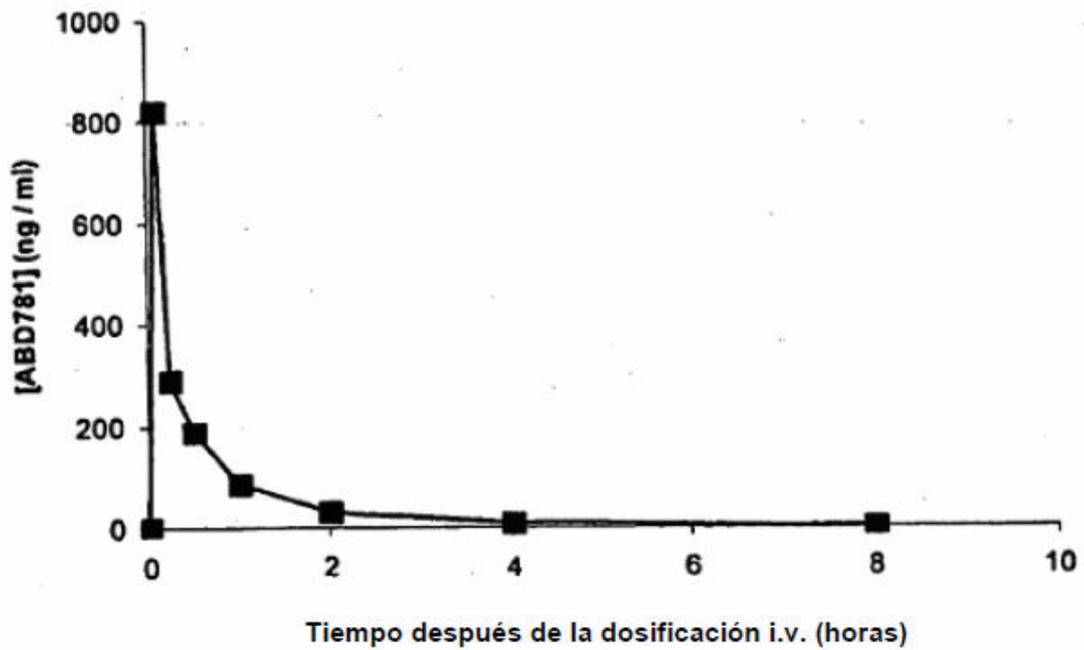


FIGURA 5

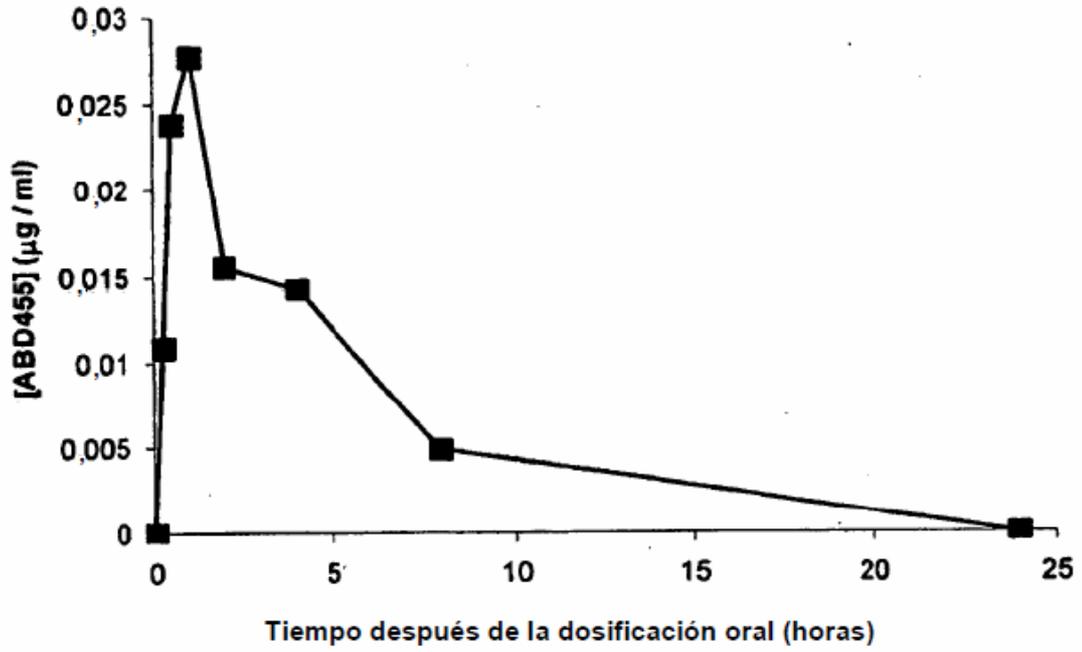


FIGURA 6

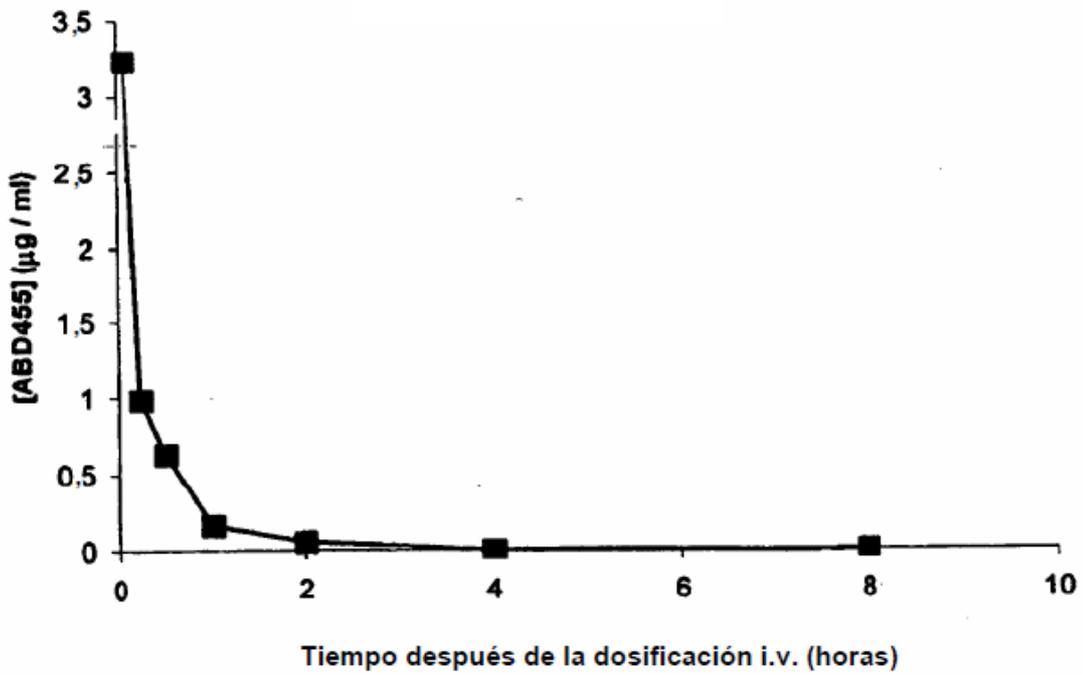


FIGURA 7

(a) TNF α solo



(b) TNF α + ABD599 10 μ M



(c) TNF α + ABD781 10 μ M

