

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 163**

51 Int. Cl.:

C07C 311/21 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07C 311/44 (2006.01)

C07C 311/46 (2006.01)

C07C 317/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2008 E 08718826 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2137141**

54 Título: **Arilamidas del ácido bifenil-4-il-sulfónico y su uso como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

21.03.2007 GB 0705400

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

24.02.2016

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY
OF ABERDEEN (100.0%)
Regent Walk
Aberdeen, Aberdeenshire AB24 3FX, GB**

72 Inventor/es:

**GREIG, IAIN ROBERT;
VAN'T HOF, ROBERT JURGEN y
RALSTON, STUART HAMILTON**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 561 163 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

Arilamidas del ácido bifenil-4-il-sulfónico y su uso como agentes terapéuticos

5 **Campo técnico**

La presente invención concierne de modo general al campo de los compuestos terapéuticos y, más específicamente, al de determinadas aril sulfonamidas y compuestos relacionados (denominados en conjunto en el presente documento "compuestos AAABFS"), que incluyen, por ejemplo, las (hidroxialquil-fenil)-amidas del ácido bifenil-4-sulfónico y compuestos relacionados. La presente invención concierne también a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y al uso de tales compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para el tratamiento y/o la prevención, por ejemplo, de la inflamación y/o la destrucción de las articulaciones y/o la osteopenia; de trastornos mediados por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune; de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante y similares; de trastornos asociados a la osteopenia, tales como la osteopenia asociada a una actividad excesiva de los osteoclastos en la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, la enfermedad de Paget y similares, etc.

20 **Antecedentes**

En el presente documento se citan una serie de patentes y publicaciones a fin de describir y divulgar con más detalle la invención y el estado de la técnica al cual pertenece la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, que incluye las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "comprendiendo", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o un grupo de números enteros o etapas indicado, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Se debe señalar que, tal y como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "uno", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural 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 vehículos, y similares.

Los intervalos se expresan con frecuencia en el presente documento como desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otra realización incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. Análogamente, cuando se expresan valores como aproximaciones, mediante el uso del precedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

La descripción incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es una admisión de que cualquiera de las informaciones proporcionadas en el presente documento sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o de que cualquier publicación mencionada específicamente o implícitamente sea técnica anterior.

45 **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por una inflamación dolorosa, rigidez y pérdida de movimiento y la destrucción del cartilago y el hueso. La AR se caracteriza por una inflamación del revestimiento sinovial de múltiples articulaciones y afecta normalmente a las articulaciones de las muñecas y las manos, y puede afectar también a los codos, los hombros, las caderas, el cuello y las rodillas; el signo distintivo final de la AR es la destrucción de las articulaciones. La AR es una enfermedad común, que se estima afecta hasta el 1 % de los adultos en el mundo desarrollado, siendo dos veces más probable que las mujeres se vean afectadas y siendo probable que más del 30 % de los pacientes llegue a estar gravemente incapacitado dentro de 20 años (véase, por ejemplo, Feldmann et al., 2006). La AR es una de las causas más importantes de incapacidad en el mundo occidental y está asociada a una reducción significativa de la calidad de vida, así como a un aumento de la mortalidad si se deja sin tratar. La enfermedad puede iniciarse a cualquier edad, siendo los sujetos con edades entre los 40 y 70 los más comúnmente afectados.

La causa exacta de la AR sigue sin estar clara, pero es altamente compleja y puede implicar la combinación de una serie de factores que llevan al desarrollo de anticuerpos, la formación de complejos inmunes, la producción de citoquinas proinflamatorias, la angiogénesis y la pérdida final de hueso y cartilago (véanse, 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 una disminución de la autotolerancia o un desencadenante biológico tal como una reacción a factores medioambientales, agentes infecciosos, o estímulos hormonales (véase, por ejemplo, Klareskog et al., 2006); los anticuerpos para el fragmento Fc de la IgG, conocido como el factor reumatoide, están presentes en el 60-80 % de los adultos con AR (véase, por ejemplo, Weissmann et al., 2006), si bien se desconoce si este factor es responsable de la iniciación de la cascada inflamatoria o si es generado en una etapa posterior y propaga el proceso (véase, por

ejemplo, Weissmann et al., 2006); existe también una notable predisposición genética a la enfermedad, tal y como demuestra la presencia del anticuerpo HLA-DR4 en el 70 % de los pacientes (véase, por ejemplo, Klareskog et al., 2006);

5 A nivel celular, el desarrollo de la AR comienza normalmente con la infiltración de células T en la membrana sinovial que recubre la articulación afectada; esto lleva a la activación de macrófagos, monocitos y fibroblastos sinoviales (véase, por ejemplo, Firestein, 1996) mediante un contacto célula a célula y la liberación de diversas citoquinas que incluyen el TNF α y la IL-1 (véase, por ejemplo, Feldmann, 1996). La activación de estas células conduce a una
10 sobreproducción de una serie de citoquinas proinflamatorias de las cuales las más importantes son el TNF α , la IL-1 y la IL-6 (véanse, por ejemplo, Brennan et al., 1996; McInnes et al., 2005). Estas citoquinas proinflamatorias son, por tanto, fundamentales en organizar diversas cascadas de transducción de la señal complejas, que incluyen las vías NF κ B, MAPK y Jak/STAT (véase, por ejemplo, Firestein et al., 1999) que llevan a la inducción de genes que codifican a diversos productos que propagan la respuesta inflamatoria y promueven también la destrucción de los tejidos. Estos
15 productos incluyen enzimas que degradan los tejidos tales como las colagenasas, las metaloproteasas de matriz, catepsinas, y otros factores proinflamatorios tales como las selectinas, los leucotrienos, las prostaglandinas, la quimioquinas y otras citoquinas. Además, el TNF α y la IL-1 inducen también la expresión del RANKL.

El RANKL es un factor esencial para la generación de los osteoclastos (véase, por ejemplo, Tanaka et al., 2003; Roodman, 2006), y la producción del RANKL regulada positivamente lleva a un aumento de la diferenciación de los
20 osteoclastos y finalmente a la destrucción ósea (véanse, por ejemplo, Tanaka et al. 2003; Roodman, 2006). La respuesta inflamatoria lleva a la acumulación de muchas poblaciones del factor inmune y leucocitos dentro de la articulación afectada y también a la hiperplasia de los sinovicitos de tipo A y tipo B (véase, por ejemplo, Firestein et al., 2005), conduciendo a un engrosamiento y una vascularización de la membrana sinovial hasta resultar en un tejido destructivo y agresivo conocido como pannus. El pannus contiene tanto osteoclastos, que destruyen el hueso, como
25 metaloproteasas, que continúan la destrucción del cartilago.

Tratamiento de la artritis reumatoide

Las primeras terapias para la AR se centraban en el control de los síntomas de la enfermedad, principalmente en la
30 reducción de la inflamación, más que en el retardo de la progresión de la enfermedad. Estos fármacos incluían AINE tales como la aspirina, el diclofenaco y el naproxeno y, hasta hace muy poco, se usaban también extensamente los fármacos selectivos de la COX-2 Celebrex® y Vioxx®. La inflamación se controló además mediante glucocorticoides, y su combinación con los AINE proporcionó un control de la inflamación a corto plazo razonablemente eficaz. Más recientemente, se ha introducido un enfoque más agresivo para tratar la AR partiendo del inicio de la enfermedad,
35 usando los llamados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), que actúan ralentizando o incluso evitando la progresión de la enfermedad. Esto incluye una serie de fármacos más antiguos, que incluyen las sales de oro; la sulfasalazina; fármacos antimalárico tal como la hidroxiclороquina; la D-penicilamina inmunosupresores tales como el ácido micofenólico, la azatioprina, la ciclosporina A, el tacrolimus y el sirolimus; la minociclina; la leflunomida; y el más importante, el metotrexato (véase, por ejemplo Smolen et al., 2003).

El metotrexato es hoy la terapia de referencia para comparaciones de ensayos clínicos, y se usa generalmente en combinación con terapias más nuevas. Es eficaz en la mayoría de los pacientes si bien, en común con todos los
40 agentes anteriores, tiene efectos secundarios gastrointestinales significativos, que llevan a que aproximadamente el 50 % de los pacientes tengan que suspender finalmente el tratamiento con metotrexato (véase, por ejemplo, Mount et al, 2005). Un inconveniente adicional de estos FARME más antiguos es el tiempo que necesita el fármaco para empezar a actuar, que varía de semanas con el metotrexato a meses con las sales de oro. Mientras que la remisión completa se produce sólo en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, para aquellos que no muestran ningún efecto no es posible por lo general suspender la terapia sin sufrir el riesgo de un rebote de la enfermedad más
45 violento (véase, por ejemplo, Smolen et al., 2003). En años recientes, el tratamiento de la AR se ha visto revolucionado por la aparición de agentes biológicos que se dirigen a vías inflamatorias específicas. El primero y más importante de estos son los agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (véase, por ejemplo, Elliot et al., 1994).

El papel del TNF α en la AR

55 Tal y como se ha discutido anteriormente, la superfamilia de receptores y ligandos del TNF desempeña un papel clave en la etiología de la inflamación y la osteopenia sistémica y local asociada. De hecho, la producción del TNF α dentro de la articulación puede desempeñar el papel esencial de organizar la producción de otros factores, que lleva a la persistencia de la inflamación y al daño de los tejidos (véanse, por ejemplo, Feldmann et al., 2001; Brennan et al., 1999; Brennan, 1992). La importancia del TNF α en la AR viene subrayada por el descubrimiento de que los anticuerpos que bloquean al TNF pueden prevenir la inflamación en modelos animales de AR, y de que la terapia anti-TNF es actualmente el tratamiento más eficaz para la AR (véanse por ejemplo, Elliott et al., 1994; Feldmann et al., 1994; Joosten et al., 1996, Klareskog et al, 2006). Sin embargo, hay evidencia de que hay algunos efectos independientes del TNF de la IL-1 en la AR, más notablemente en la destrucción ósea (véanse, por ejemplo, van den Berg et al., 1999; van den Berg et al., 2002).

65

El TNF es una citocina que ejerce muy diversas funciones, incluyendo la modificación del remodelado de los tejidos, cambios en la permeabilidad de la membrana celular epitelial, la activación de los macrófagos, la regulación positiva de las moléculas de adhesión, el reclutamiento de otros efectores de la respuesta inmune y, lo más importante en la AR, la inducción de la cascada de señalización que lleva a la activación de los factores de transcripción NFκB y AP-1 (véanse, por ejemplo, Liu, 2005; Baud et al., 1999). La unión del TNF y la IL-1 a sus respectivos receptores conduce al reclutamiento de transductores de la señal corriente abajo denominados TRAF. Los TRAF reclutan quinasas adicionales, y el complejo quinasa resultante activa la vía de la Map-quinasa, llevando finalmente a la activación del AP-1, y la fosforilación de la IκB quinasa. La IκB es el inhibidor del NFκB, que actúa previniendo la translocación del NFκB al núcleo. La fosforilación de la IκB por parte de la IκB quinasa lleva a la degradación de la IκB. Una vez que se ha degradado la IκB, el NFκB migra al núcleo, donde promueve la transcripción de genes antiapoptóticos, lo que promueve la supervivencia de las células T y B, prolongando de este modo la respuesta inmune. Esta prolongación de la respuesta inflamatoria es fundamental para la naturaleza crónica de la AR. La importancia de la activación del NFκB se demuestra por el hecho de que la inhibición de la actividad del NFκB por péptidos inhibidores puede prevenir la artritis en modelos animales de AR (véase, por ejemplo, Jimi et al., 2004).

Terapia anti-TNFα

La terapia anti-TNFα representa las terapias líderes en el mercado para la AR, y se efectúa bien con anticuerpos neutralizantes tales como el infliximab (Remicade® J&J y Schering Plough) y el adalimumab (Humira®, Abbott), o bien con receptores señuelo tales como el etanercept (Enbrel® Amgen y Wyeth), representando ambos tratamientos para la AR validados y altamente eficaces. Ya se han registrado productos biológicos anti-TNF para la AR, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. Se están investigando también una serie de trastornos inflamatorios y autoinmunes diferentes como posibles dianas. Otros enfoques para bloquear la acción del TNF incluyen el fragmento anti-TNF PEGilado certolizumab (Cimzia®, UCB); la inhibición de intermedios de la señalización proximal tales como la MAP quinasa; la interferencia con la síntesis del TNF mediante la inhibición de la enzima convertidora del TNFα (TACE); y la inhibición de las metaloproteasas responsables de la escisión del TNF de la superficie celular (véanse, por ejemplo, Smolen et al., 2003; Mount et al., 2005).

Otros inhibidores de la activación del NFκB

Tal y como se ha descrito anteriormente, la unión de la IL-1 y el RANKL a sus receptores inicia también una cascada de señalización, que lleva finalmente a la activación del NFκB y a la consiguiente respuesta inflamatoria. La eficacia de los inhibidores de estos ligandos se ha validado mediante el uso del antagonista del receptor de la IL-1 el anakinra (Kineret® Amgen) para el tratamiento de la AR, y la progresión del anticuerpo monoclonal contra el RANKL el AMG-162 (Denosumab® Amgen) mediante ensayos clínicos en fase III para la osteoporosis (también en ensayos clínicos para la AR y la psoriasis).

Otras enfermedades inflamatorias comunes mediadas por el TNFα

Existen una serie de enfermedades inflamatorias comunes distintas en las que se ha demostrado que el TNFα desempeña un papel principal y en las que los inhibidores del TNFα han encontrado un uso terapéutico. Estas incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la psoriasis.

La EII es un trastorno inflamatorio del intestino que afecta a aproximadamente un 0,25 % de la población en el mundo occidental, cuyas 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 puede producirse en cualquier zona del tracto gastrointestinal, si bien más frecuentemente en el ileon, y normalmente implica la inflamación de toda la pared intestinal. Los síntomas comunes de la EII son la diarrea hemorrágica y el dolor abdominal.

La psoriasis es una respuesta inflamatoria de la piel que afecta a un 1-3 % de la población en el mundo occidental. La enfermedad se caracteriza por placas escamosas, rojas y de piel levantada sobre la piel, que pueden ser pruriginosas y que pueden causar también angustia psicológica por su naturaleza antiestética. Una complicación adicional de la psoriasis es el desarrollo de la artritis psoriásica, una artritis inflamatoria de las articulaciones, en hasta un 40 % de los pacientes, que se desarrolla como media 10 años después de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad cutánea (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005).

Al igual que en la AR, se desconoce la etiología de la EII y de la psoriasis y puede implicar una compleja combinación de agentes infecciosos, factores medioambientales y genéticos, que originan una respuesta inflamatoria inapropiada y prolongada.

El tratamiento de la EII y la psoriasis ha seguido un patrón similar al de la AR, con el uso pasado de agentes inmunomoduladores tales como los AINE, el metotrexato, la ciclosporina, esteroides y antimetabólitos tales como la 6-mercaptopurina para la EII (véase, por ejemplo, Korzenik et al., 2006) y el metotrexato y la ciclosporina para la psoriasis (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005). El tratamiento de ambas se ha visto revolucionado por la aparición de agentes biológicos, en particular, aquellos que bloquean la señalización del TNFα. El Etanercept está registrado para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica; el infliximab y el adalimumab están registrados para la artritis

psoriásica y la EII y se encuentran en la última fase de los ensayos clínicos para la psoriasis.

Enfermedades óseas comunes

5 La osteoporosis es una enfermedad común que se caracteriza por una disminución de la densidad ósea, el deterioro del tejido óseo, y un aumento del riesgo de fracturas. Muchos factores contribuyen a la patogénesis de la osteoporosis que incluyen una dieta pobre, la falta de ejercicio, el tabaco y una ingesta excesiva de alcohol. La osteoporosis puede aparecer también en asociación con enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide, enfermedades endocrinas tales como la tirotoxicosis, y con determinados tratamientos farmacológicos tales como el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, uno de los factores más importantes en la patogénesis de la osteoporosis es el hereditario.

15 La osteopatía de Paget es una enfermedad común de causa desconocida, caracterizada por un aumento del recambio óseo y una desorganización del remodelado óseo, con áreas de actividad osteoclástica y osteoblástica aumentada. Si bien el hueso afectado por la enfermedad de Paget es con frecuencia más denso que el normal, su arquitectura anómala provoca que el hueso sea mecánicamente débil, dando como resultado deformidades óseas y un aumento de la susceptibilidad a las fracturas patológicas.

20 La afectación ósea es una característica de muchos tipos de cáncer. La osteopatía asociada al cáncer se puede manifestar mediante la aparición de hipercalcemia o el desarrollo de metástasis osteolítica y/o osteoesclerótica. El Si bien casi cualquier cáncer puede estar complicado con metástasis ósea, las causas más comunes son el mieloma múltiple, el carcinoma de mama y el carcinoma de próstata. Los tumores más comunes asociados a la hipercalcemia son el mieloma múltiple, el carcinoma de mama y el carcinoma de pulmón.

25 Se ha demostrado que la señalización del RANKL desempeña un papel fundamental en la sobreactividad de los osteoclastos y en el aumento consiguiente de la osteopenia (véanse, por ejemplo, Tanaka et al., 2003; Roodman, 2006). El uso de fármacos que afectan a esta vía se ha validado mediante la progresión a través de ensayos clínicos en fase II/III del anticuerpo monoclonal contra el RANKL el AMG-162 (Denosumab® Amgen) para el tratamiento de la osteoporosis / el mieloma múltiple.

30 Tal y como se ha descrito previamente, la osteopenia desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la artritis reumatoide y los fármacos que previenen la activación de las vías de señalización descritas (por ejemplo, los bloqueadores del TNF α) son capaces también de prevenir la osteopenia.

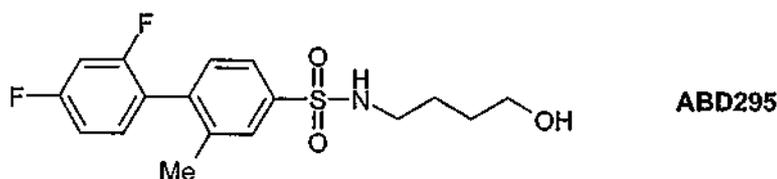
Agentes que previene la inflamación y/ la osteopenia

35 Los inventores han identificado una nueva clase de compuestos que, por ejemplo, previenen la inflamación y/o la osteopenia, y que se pueden usar, por tanto, en el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio o autoinmune que incluyen, por ejemplo, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y la artritis psoriásica; así como enfermedades que implican osteopenia, por ejemplo, la osteopenia asociada a la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía de Paget, y el mieloma múltiple.

45 Sin desear quedar ligados a ninguna teoría particular, los inventores creen que esta acción puede ser mediante un mecanismo que implique el bloqueo de la señalización del RANKL y/o el TNF α a y/o la IL-1.

Bifenil sulfonamidas

50 Greig et al., 2004 y Greig et al., 2006 describen una clase de bifenil alquil sulfonamidas, representadas, por ejemplo, por la (4-hidroxi-butyl)-amida del ácido 2',4'-difluoro-2-metil-bifenil-4-sulfónico (ABD295) (mostrada a continuación), como agentes antirresortivos para el tratamiento de osteopatías.



55 Los presentes inventores han identificado una nueva clase de aril amidas del ácido bifenil-4-il-sulfónico, tal y como se definen en el presente documento, que tienen propiedades sorprendentes e inesperadas.

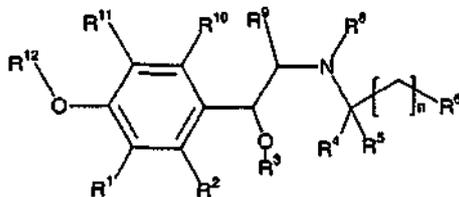
Específicamente, los compuestos representativos son activos por vía oral y también previenen la inflamación en el modelo de artritis inducida por colágeno.

60 Consecuentemente, los compuestos incluidos en la nueva clase de compuestos tienen el potencial de ser agentes activos por vía oral para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o para el tratamiento y/o la prevención de la

osteopenia.

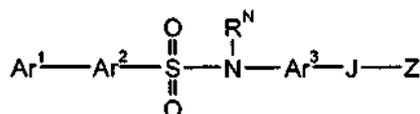
El documento WO 2004/039784 A1 describe determinados compuestos feniletanolamina de la fórmula siguiente que son supuestamente beta-3-agonistas:

5



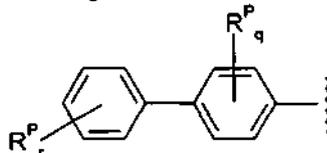
Sumario de la invención

10 Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de entre los compuestos de la fórmula siguiente y las sales, los hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en la que:

Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



- 20 q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
- r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
- cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo;
- R^N es independientemente -H o un alquilo C₁₋₆;
- Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, -R^{AR3}, en el que cada -R^{AR3} es independientemente un sustituyente del anillo;
- 25 -Z- es independientemente -OH o -O-W;
- J- es independientemente -R^{alq.};
- R^{alq.} es independientemente un alqueno C₁₋₅ alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, R^{AA}, en el que cada -R^{AA} es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, o -OMe;
- 30 -W es independientemente:

- R^{E1},
- C(=O)-R^{E2},
- 35 - C(=O)-O-R^{E3},
- C(=O)-O-S(=O)₂OR^{E4},
- C(=O)-(CH₂)_nC(=O)OR^{E5},
- C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE1}R^{NE2},
- C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE3}-C(=O)R^{E6},
- 40 - C(=O)-(CH₂)_n-C(=O)-NR^{NE4}R^{NE5}, o
- P(=O)(OR^{E7})(OR^{E8});

en los que:

- 45 cada n es independientemente 1, 2, 3, o 4; y
- cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{NE1}, R^{NE2}, R^{NE3}, R^{NE4}, y R^{NE5} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo; en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A3}, -CF₃, -OH, -OR^{A3}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A3}, -NR^{A3}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A3}, y -C(=O)NR^{A3}, en los que cada R^{A3} es independientemente alquilo C₁₋₄;

50

en los que cada sustituyente del anillo es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I, -R^{D1}, -CF₃, -OH, -OR^{D1}, -OCF₃, -SH, -SR^{D1}, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^{D1}, -NR^{D1}, -NR^{N1}R^{N2},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{D1}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{D1}, -C(=O)NR^{D1}, -C(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NHC(=O)R^{D1},
 -NR^{D1}C(=O)R^{D1}, -NHC(=O)OR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)OR^{D1}, -OC(=O)R^{D1}, -C(=O)R^{D1}, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{D1},
 -NHC(=O)NR^{D1}, -NHC(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NR^{D1}C(=O)NH₂, -NR^{D1}C(=O)NHR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)NR^{D1},
 -NR^{D1}C(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NH₂SO₂R^{D1}, -NR^{D1}SO₂R^{D1}, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{D1}, -SO₂NR^{D1}, -SO₂NR^{N1}R^{N2}, -SO₂R^{D1},
 -OSO₂R^{D1}, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OR^{D1}), -P(=O)(OR^{D1})₂, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OH)(OR^{D1}),
 -OP(=O)(OR^{D1})₂, =O, =NR^{D1}, =NOH, o =NOR^{D1};

y en los que adicionalmente, dos sustituyentes del anillo adyacentes pueden formar conjuntamente un grupo -O-L¹-O-, en el que L¹ es un alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

y en los que:

en cada grupo -NR^{N1}R^{N2}, R^{N1} y R^{N2}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;

cada -R^{D1} es independientemente -R^{D2}, -R^{D3}, -R^{D4}, -R^{D5}, -R^{D6}, -L²-R^{D3}, -L²-R^{D4}, -L²-R^{D5}, o -L²-R^{D6}, en los que:

cada -R^{D2} es independientemente un alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{D3} es independientemente fenilo;
 cada -R^{D4} es independientemente un heteroarilo C₅₋₆;
 cada -R^{D5} es independientemente un cicloalquilo C₃₋₆ o un cicloalqueno C₃₋₆;
 cada -R^{D6} es independientemente un heterociclilo C₃₋₆ no aromático; y
 cada -L²- es independientemente un alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

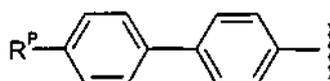
y en los que:

cada alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, y alquileno C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{F1}, -CF₃, -OH, -OR^{F1}, -OCF₃, -SH, -SR^{F1}, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^{F1}, -NR^{F1}, -NR^{N3}R^{N4}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{F1}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{F1}, -C(=O)NR^{F1}, -C(=O)NR^{N3}R^{N4}, -L³-OH, -L³-OR^{F1}, -L³-NH₂, -L³-NHR^{F1}, -L³-NR^{F1}, y -L³-NR^{N3}R^{N4};

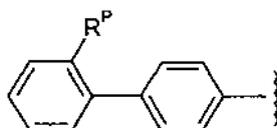
en los que:
 cada -R^{F1} es independientemente un alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 cada -L³- es independientemente un alquileno C₂₋₅ alifático saturado; y
 en cada grupo -NR^{N3}R^{N4}, R^{N3} y R^{N4}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que está unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

En una realización, -Z es independientemente -OH.

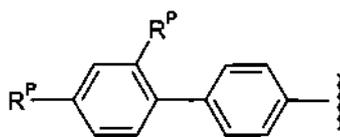
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula, en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo:



En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula, en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo:

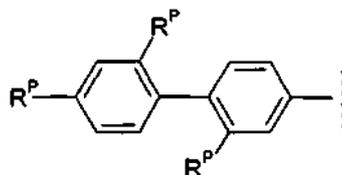


En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula, en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo:



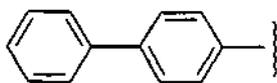
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula, en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo:

5



En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

10



En una realización, -R^N es independientemente -H.

15 En una realización, -R^{alq}- es independientemente -CH₂- o -(CH₂)₂-.

En una realización, -R^{alq}- es independientemente -CH₂-

20 En una realización, cada -R^{D1}, si está presente, es independientemente -R^{D8}, siendo cada -R^{D8} de modo independiente -R^{D2}, -R^{D3}, o -CH₂-R^{D3}.

En una realización, cada -R^{D1}, si está presente, es independientemente -R^{D9}, siendo cada -R^{D9} de modo independiente un alquilo C₁₋₃ alifático saturado.

25 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{D8}, -CF₃, -OH, -OR^{D8}, -OCF₃, -SR^{D8}, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^{D8}, -NR^{D8}, -C(=O)OH, o -C(=O)OR^{D8}, siendo cada -R^{D8} de modo independiente -R^{D2}, -R^{D3}, o -CH₂-R^{D3}.

30 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -Me, -CF₃, -OH, -OMe, -OCF₃, -NO₂, -NH₂, -NHMe, o -NMe₂.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente -F, -Cl, o -Br.

35 En una realización, -Ar³- está independientemente no sustituido.

En una realización, el compuesto se selecciona de entre los siguientes compuestos y las sales, los hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

40 (ABD445), (ABD446), (ABD451), (ABD455), (ABD456), (ABD465), (ABD466), (ABD499), (ABD500), (ABD510), (ABD512), (ABD514), (ABD515), (ABD520), (ABD523), (ABD525), (ABD527), (ABD528), (ABD529), (ABD530), (ABD545), (ABD547), (ABD550), (ABD551), (ABD554), (ABD559), (ABD565), (ABD568), (ABD575), (ABD576), (ABD577), (ABD578), (ABD579), (ABD585), (ABD587), (ABD588), (ABD589), (ABD600), (ABD601), (ABD625), (ABD628), y (ABD630).

45 Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica para administración oral que comprende un compuesto del primer aspecto y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto de la invención para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de:

- 5 un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
- un trastorno asociado a una inflamación y/o una activación del sistema inmune;
- un trastorno mediado por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune;
- la inflamación;
- un trastorno asociado a una inflamación y/o una activación del sistema inmune;
- 10 la artritis reumatoide;
- la psoriasis;
- la artritis psoriásica;
- la espondilitis anquilosante;
- la enfermedad inflamatoria intestinal;
- 15 una respuesta inmune que lleva al rechazo de un órgano o un injerto tras un trasplante;
- un tumor que sobreexpresa el TNF α , la IL-1, o el RANKL o en el que se facilita la inhibición del TNF α , la IL-1, o el RANKL o mejora la acción de los agentes tumorocidas citotóxicos;
- un trastorno mediado por osteoclastos;
- un trastorno caracterizado por una resorción ósea excesiva;
- la osteopenia;
- 20 la osteopenia asociada a la inflamación;
- la osteopenia no asociada a la inflamación;
- la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
- la destrucción de las articulaciones;
- la destrucción de las articulaciones asociada a la inflamación;
- 25 la destrucción de las articulaciones asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
- la osteopenia asociada a la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget;
- la artritis reumatoide; la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget;
- la neoplasia de hueso;
- 30 la hipercalcemia causada por afecciones asociadas a un aumento de la resorción ósea;
- el aflojamiento aséptico de implantes prostéticos;
- la osteopetrosis, la osteoartritis, o la osificación ectópica;

En una realización, el tratamiento y/o la prevención comprende la administración oral del compuesto.

- 35 Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de:

- 40 un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
- un trastorno asociado a una inflamación y/o una activación del sistema inmune;
- un trastorno mediado por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune;
- la inflamación;
- un trastorno asociado a una inflamación y/o una activación del sistema inmune;
- 45 la artritis reumatoide;
- la psoriasis;
- la artritis psoriásica;
- la espondilitis anquilosante;
- la enfermedad inflamatoria intestinal;
- 50 una respuesta inmune que lleva al rechazo de un órgano o un injerto tras un trasplante;
- un tumor que sobreexpresa el TNF α , la IL-1, o el RANKL o en el que se facilita la inhibición del TNF α , la IL-1, o el RANKL o mejora la acción de los agentes tumorocidas citotóxicos;
- un trastorno mediado por osteoclastos;
- un trastorno caracterizado por una resorción ósea excesiva;
- la osteopenia;
- 55 la osteopenia asociada a la inflamación;
- la osteopenia no asociada a la inflamación;
- la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
- la destrucción de las articulaciones;
- la destrucción de las articulaciones asociada a la inflamación;
- 60 la destrucción de las articulaciones asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
- la osteopenia asociada a la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget;
- la artritis reumatoide; la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget;
- la neoplasia de hueso;
- 65 la hipercalcemia causada por afecciones asociadas a un aumento de la resorción ósea;
- el aflojamiento aséptico de implantes prostéticos;

la osteopetrosis, la osteoartritis, o la osificación ectópica.

En una realización, el medicamento es un medicamento para administración oral.

5 Se describen en el presente documento determinadas aril sulfonamidas y compuestos relacionados (denominados en conjunto en el presente documento "compuestos AAABFS"), tal y como se describe en el presente documento.

Asimismo, se describe en el presente documento una composición que comprende un compuesto AAABFS tal y como se describe en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Asimismo, en el presente documento se describe un método para la 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 AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

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

20 Asimismo, en el presente documento se describe un método de inhibición de la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos con una cantidad eficaz de un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

25 Adicionalmente, en el presente documento se describe 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 AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

30 Asimismo, en el presente documento se describe un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Adicionalmente, en el presente documento se describe un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención.

35 Asimismo, en el presente documento se describe un método de tratamiento y/o prevención que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

40 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la inflamación y/o la destrucción de las articulaciones; y/o la osteopenia.

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune.

45 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante, y similares.

50 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a la osteopenia, tales como la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos en la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, la enfermedad de Paget y similares.

55 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, proporcionado preferentemente en forma de una composición farmacéutica y en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto AAABFS.

60 Asimismo, en el presente documento se describen compuestos AAABFS *obtenibles* mediante un método de síntesis tal y como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal y como se describe en el presente documento.

Asimismo, en el presente documento se describen compuestos AAABFS *obtenidos* mediante un método de síntesis tal y como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal y como se describe en el presente documento.

65

Igualmente, en el presente documento se describen nuevos intermedios, tal y como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

5 Asimismo, en el presente documento se describe el uso de tales intermedios, tal y como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

Como podrá apreciar el experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención atañen también a otros aspectos de la invención.

10 Breve descripción de las figuras

15 La Figura 1 es un gráfico que muestra los niveles en suero sanguíneo (ng/ml) de los compuestos AAABFS ABD455 (Δ) y ABD456 (\blacksquare) en comparación con las bifenil hidroxialquil sulfonamidas conocidas ABD200 (\square), ABD295 (O), ABD385 (\blacktriangle) como una función del tiempo (minutos) tras su administración oral (10 mg/kg). El gráfico muestra que los compuestos ABD455 y ABD456 son bien absorbidos mientras que los compuestos ABD200, ABD295 y ABD385 no son absorbidos tras su dosificación oral.

20 La Figura 2 es un gráfico que muestra la suma de las puntuaciones de inflamación articular para cada grupo de estudio a lo largo de un período de 21 días tras los primeros signos de inflamación en un modelo de artritis: (\blacksquare) grupo de control, sin fármaco; (\square) ABD455 (10 mg/kg/día, *i.p.*). El gráfico muestra que el grupo de estudio sin tratar tiene una puntuación de inflamación articular total de 47, mientras que el grupo tratado con ABD455 *i.p.* tiene una puntuación de 3.

25 La Figura 3 es un gráfico que muestra la suma de las puntuaciones de inflamación articular para cada grupo de estudio a lo largo de un período de 22 días tras los primeros signos de inflamación en un modelo de artritis: (\blacksquare) grupo de control, sin fármaco; (\square) ABD295 (10 mg/kg/día, *i.p.*). El gráfico muestra que el grupo de estudio sin tratar tiene una puntuación de inflamación articular total de 29, mientras que el grupo tratado con ABD295 *i.p.* tiene una puntuación de 17.

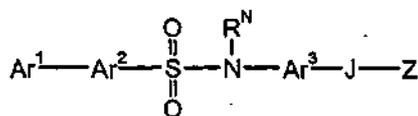
30 La Figura 4 es una transferencia de Western que muestra los efectos de los compuestos ABD455 y ABD456 sobre la fosforilación de la I κ B estimulada por el TNF. Los datos muestran que los compuestos ABD455 y ABD456 bloquean completamente la fosforilación de la I κ B estimulada por el TNF α .

35 La Figura 5 es una transferencia de Western que muestra los efectos de los compuestos ABD455 y ABD456 sobre la fosforilación de la p42/44 Erk estimulada por el TNF. Los datos muestran que los compuestos ABD455 y ABD456 bloquean completamente la fosforilación de la p42/44 Erk estimulada por el TNF α .

Descripción detallada de la invención

40 Compuestos

En el presente documento se describen compuestos de la siguiente fórmula, y las sales y los hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (denominados en conjunto en el presente documento "compuestos AAABFS"):



45

en la que:

50 Ar¹-Ar²- es independientemente bifenil-4-il, y está opcionalmente sustituido;
 -R^N es independientemente -H o -R^{NN};
 -R^{NN}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-acilo, fenil-alquil C₁₋₆-acilo, en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido;
 -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido;
 o bien

55

- Z es independientemente -OH o -O-W; y
- J- es independientemente -R^{alq.};

o bien:

60

- Z es independientemente -Q; y

- J- es independientemente un enlace covalente o -R^{alq.};

en los que:

5 -R^{alq.}, si está presente, es independientemente un alquileo C₁₋₅ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido; -W, si está presente, es independientemente:

- 10
15
- R^{E1},
 - C(=O)-R^{E2},
 - C(=O)-O-R^{E3},
 - C(=O)-O-S(=O)₂OR^{E4},
 - C(=O)-(CH₂)_nC(=O)OR^{E5},
 - C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE1}R^{NE2},
 - C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE3}-C(=O)R^{E6},
 - C(=O)-(CH₂)_n-C(=O)-NR^{NE4}R^{NE5}, o
 - P(=O)(OR^{E7})(OR^{E8});

en los que:

20 cada n es independientemente 1, 2, 3, o 4; y cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{NE1}, R^{NE2}, R^{NE3}, R^{NE4}, y R^{NE5} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo;

25 en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A3}, -CF₃, -OH, -OR^{A3}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A3}, -NR^{A3,2}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A3}, y -C(=O)NR^{A3,2}, en los que cada R^{A3} es independientemente alquilo C₁₋₄;

-Q, si está presente, es independientemente:

- 30
- C(=O)-OH, o
 - C(=O)-OR^{G1};

en el que:

35 R^{G1} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo;

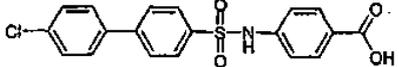
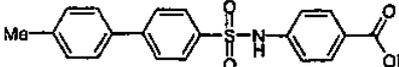
40 en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A4}, -CF₃, -OH, -OR^{A4}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A4}, -NR^{A4,2}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A4}, y -C(=O)NR^{A4,2}, en los que cada R^{A4} es independientemente alquilo C₁₋₄;

Condiciones opcionales

45 En algunos casos (por ejemplo, compuestos, composiciones, compuestos para su uso en terapia, uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento, métodos, métodos de tratamiento, etc.), los compuestos son opcionalmente tal y como se definen en el presente documento, pero con una o más condiciones opcionales, tal y como se define en el presente documento.

50 En una realización, la condición es que el compuesto no sea un compuesto seleccionado de entre: los compuestos (PP-01) a (PP-05), y sales, hidratos y solvatos de los mismos.

#	Estructura	Nombre	N.º de registro
PP-01		Ácido 4-(4'-acetilamino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-benzoico	950020-41-4
PP-02		Éster etílico del ácido 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-benzoico	928143-63-9
PP-03		Ácido 4-(4'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino)-benzoico	885269-91-0

PP-04		Ácido 4-(4'-cloro-bifenil-4-sulfonilamino)-benzoico	885269-88-5
PP-05		Ácido 4-(4'-metil-bifenil-4-sulfonilamino)-benzoico	885269-85-2

En algunos casos (por ejemplo, compuestos para su uso en terapia, uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento, métodos de tratamiento, etc.), los compuestos son opcionalmente tal y como se definen en el presente documento pero sin la condición relativa a los compuestos (PP-01) a (PP-05).

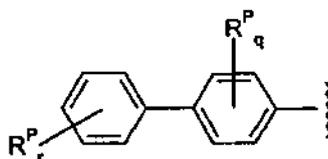
Por ejemplo, una referencia a un grupo particular de compuestos "sin la citada condición relativa a los compuestos (PP-01) a (PP-05)" (por ejemplo, para su uso en terapia) se pretende que sea una referencia a los compuestos tal y como se definen, pero en los que la definición ya no incluye la condición indicada. En tales casos, es como si la condición indicada se hubiera borrado de la definición de los compuestos, y la definición se hubiera extendido para englobar aquellos compuestos que, de otro modo, hubieran quedado excluidos por la condición indicada.

En algunos casos (por ejemplo, compuestos para su uso en terapia, uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento, métodos de tratamiento, etc.), los compuestos son opcionalmente tal y como se definen en el presente documento, con la condición relativa a los compuestos (PP-01) a (PP-05).

El grupo Ar¹-Ar²: Bifenil-4-ilo

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente bifenil-4-ilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del anillo.

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



en la que:

- q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
- r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
- cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo

En una realización, q es independientemente 0, 1 o 2.

En una realización, q es independientemente 1 o 2.

En una realización, q es independientemente 0.

En una realización, q es independientemente 1.

En una realización, q es independientemente 2.

En una realización, r es independientemente 0, 1 o 2.

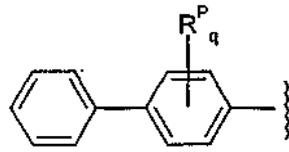
En una realización, r es independientemente 1 o 2.

En una realización, r es independientemente 0.

En una realización, r es independientemente 1.

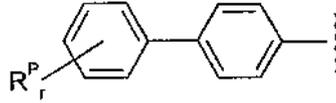
En una realización, r es independientemente 2.

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

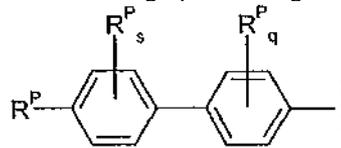
5



El grupo Ar^1-Ar^2- : Bifenil-4-ilo 4'-sustituido

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

10



en la que:

15

s es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
q es tal y como se ha definido anteriormente; y
cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo.

En una realización, s es independientemente 0 o 1.

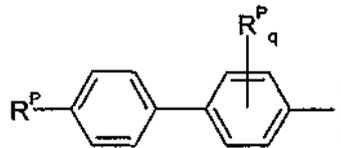
20

En una realización, s es independientemente 0.

En una realización, s es independientemente 1.

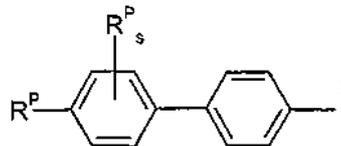
25

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



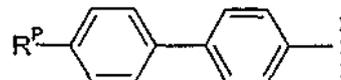
En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

30



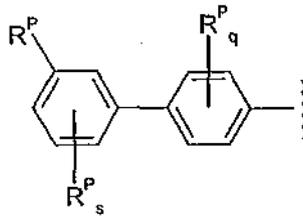
En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

35



El grupo Ar^1-Ar^2- : Bifenil-4-ilo 3'-sustituido

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

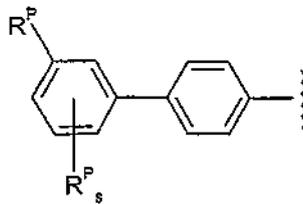


en la que:

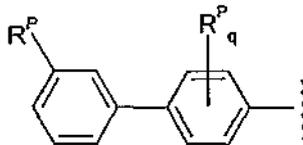
- 5 s es tal y como se ha definido anteriormente;
 q es tal y como se ha definido anteriormente; y
 cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo.

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

10

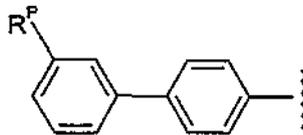


En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



15

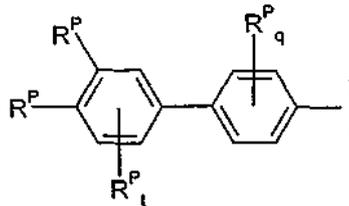
En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



20

El grupo Ar^1-Ar^2- : Bifenil-4-ilo 3',4'-disustituido

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



25

en la que:

- q es tal y como se ha definido anteriormente;
 t es independientemente 0, 1, 2 o 3; y
 cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo.

30

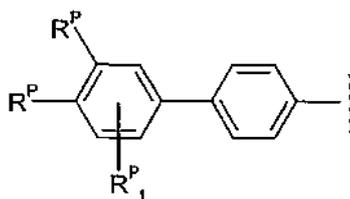
En una realización, t es independientemente 0 o 1.

En una realización, t es independientemente 0.

35

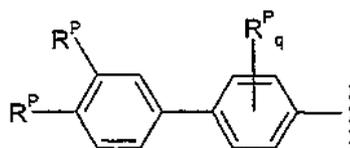
En una realización, t es independientemente 1.

En una realización, Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



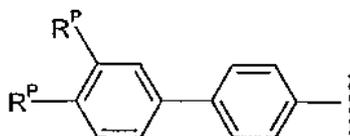
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

5



En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

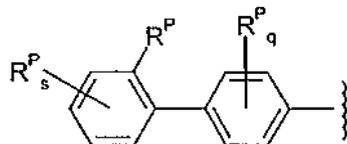
10



El grupo Ar¹-Ar²-: Bifenil-4-ilo 2'-sustituido

15

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



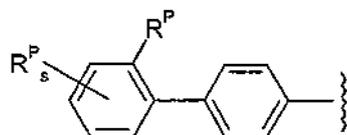
en la que:

20

q es tal y como se ha definido anteriormente;
s es tal y como se ha definido anteriormente; y
cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo.

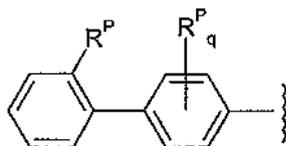
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

25



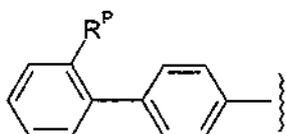
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

30



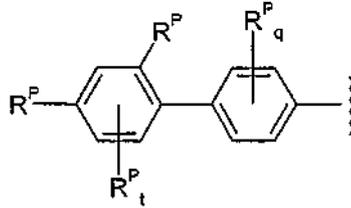
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

35



El grupo Ar¹-Ar²-. Bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



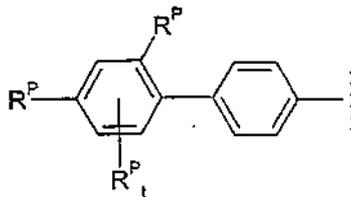
5

en la que:

q es tal y como se ha definido anteriormente;
 t es tal y como se ha definido anteriormente; y
 cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo.

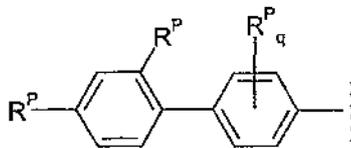
10

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



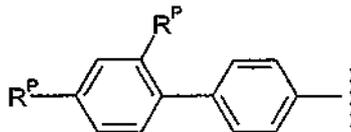
15

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



20

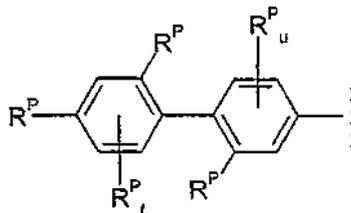
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



25

El grupo Ar¹-Ar²-. Bifenil-4-ilo 2,2',4'-trisustituido

En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



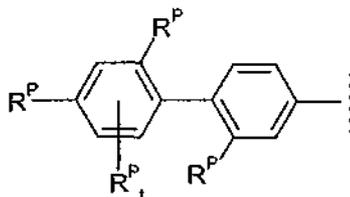
30

en la que:

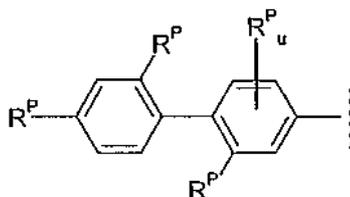
t es tal y como se ha definido anteriormente;
 u es independientemente 0, 1, 2 o 3; y
 cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo.

35

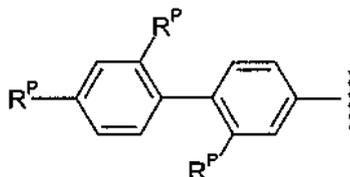
En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



5 En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

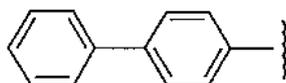


10 En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



El grupo Ar¹-Ar²-: Bifenil-4-ilo no sustituido

15 En una realización, Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



El grupo R^N

20 El sustituyente del nitrógeno de la sulfonamida, -R^N, es independientemente -H o -R^{NN}.

En una realización, -R^{NN}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ -acilo, fenil-alquil C₁₋₆-acilo, en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido.

25 En una realización, -R^{NN}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆ -acilo, fenil-alquil C₁₋₆-acilo, en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A1}, -CF₃, -OH, -OR^{A1}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A1}, -NR^{A1}₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A1}, y -C(=O)NR^{A1}₂, en los que cada R^{A1} es independientemente alquilo C₁₋₄.

30 En una realización, -R^N es independientemente -H o un alquilo C₁₋₆.

En una realización, -R^N es independientemente -H, -Me, o -Et.

35 En una realización, -R^N es independientemente -H.

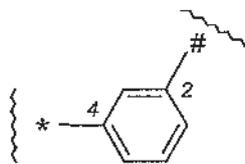
El grupo -Ar³-

40 El grupo -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes del anillo.

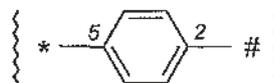
En una realización, -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes del anillo.

45 En una realización, -Ar³- es independientemente 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más sustituyentes del anillo.

En las siguientes fórmulas, el asterisco (*) denota la unión al grupo -N(R^N)- y la almohadilla (#) denota la unión al grupo -J-:



1,3-fenileno



1,4-fenileno

5 Sustituyentes en -Ar³-

En una realización, -Ar³- está independientemente no sustituido.

(A fin de evitar dudas, "no sustituido" en este contexto significa no sustituido excepto por -NR^N-S(=O)₂-Ar²-Ar¹ y -J-Z.)

10

En una realización, -Ar³- está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes del anillo, por ejemplo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, -R^{AR3}, en el que cada -R^{AR3}, es independientemente un sustituyente del anillo.

15 El grupo J-Z

En una realización:

o bien:

20

- Z es independientemente -OH o -O-W; y
- J- es independientemente -R^{alq.};

o:

25

- Z es independientemente -Q; y
- J- es independientemente un enlace covalente o -R^{alq.}.

En una realización:

30

- Z es independientemente -OH o -O-W; y
- J- es independientemente -R^{alq.}.

En una realización:

35

- Z es independientemente -OH; y
- J- es independientemente -R^{alq.}.

En una realización:

40

- Z es independientemente -Q; y
- J- es independientemente un enlace covalente o -R^{alq.}.

En una realización:

45

- Z es independientemente -Q; y
- J- es independientemente un enlace covalente.

En una realización:

50

- Z es independientemente -Q; y
- J- es independientemente -R^{alq.}.

55 El grupo -R^{alq.}-

El grupo -R^{alq.}-, si está presente, es independientemente un alquileo C₁₋₅ alifático saturado, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, el grupo $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente un alquileo C_{1-4} alifático saturado, y está opcionalmente sustituido.

5 En una realización, el grupo $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente un alquileo C_{1-3} alifático saturado, y está opcionalmente sustituido.

En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)_z$, en el que z es independientemente 1, 2, 3, 4 o 5.

10 En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)_z$, en el que z es independientemente 1, 2, 3 o 4.

En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)$, $-(CH_2)_2$, o $-(CH_2)_3$.

15 En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)$ o $-(CH_2)_2$.

En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)$.

20 En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, es independientemente $-(CH_2)_2$.

Sustituyentes en $-R^{alq}$

25 En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, está independientemente no sustituido. (A fin de evitar dudas, "no sustituido" en este contexto significa no sustituido excepto por $-Ar^3-NR^N-S(=O)_2-Ar^2-Ar^1$ y $-Z$.)

En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes.

30 En una realización, $-R^{alq}$, si está presente, está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes $-R^{AA}$.

35 (A fin de evitar dudas, si $-R^{alq}$ incluye un grupo $-CF_3$, el átomo de carbono del grupo $-CF_3$ es parte del grupo alquileo alifático saturado, y cada uno de los tres grupos fluoro es un sustituyente en él. Por ejemplo, el grupo $-CH_2CH(CF_3)$ es un grupo alquileo C_{1-3} que lleva tres sustituyentes, cada uno de los cuales es $-F$.)

En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-OR^{A2}$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHR^{A2}$, $-NR^{A2}_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{A2}$, o $-C(=O)NR^{A2}_2$; en los que cada R^{A2} es independientemente alquilo C_{1-4} .

40 En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-OMe$, $-OEt$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NHEt$, $-NMe_2$, $-NEt_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, $-C(=O)NHEt$, $-C(=O)NMe_2$, o $-C(=O)NEt_2$.

45 En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHMe$, o $-C(=O)NMe_2$.

En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, o $-OMe$.

En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$, $-Cl$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

50 En una realización, cada sustituyente $-RAA$, si está presente, es independientemente: $-F$

El grupo W

55 El grupo W, si está presente, es independientemente:

- $-R^{E1}$,
- $-C(=O)-R^{E2}$,
- $-C(=O)-O-R^{E3}$,
- $-C(=O)-O-S(=O)_2OR^{E4}$,
- 60 $-C(=O)-(CH_2)_n-C(=O)OR^{E5}$,
- $-C(=O)-(CH_2)_n-NR^{NE1}R^{NE2}$,
- $-C(=O)-(CH_2)_n-NR^{NE3}-C(=O)R^{E6}$,
- $-C(=O)-(CH_2)_n-C(=O)-NR^{NE4}R^{NE5}$, o
- 65 $-P(=O)(OR^{E7})(OR^{E8})$;

en los que:

cada n es independientemente 1, 2, 3, o 4; y

5 cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{NE1}, R^{NE2}, R^{NE3}, R^{NE4}, y R^{NE5} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo;

en los que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A3}, -CF₃, -OH, -OR^{A3}, -NH₂, -NHR^{A3}, -NR^{A3}₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A3}, y -C(=O)NR^{A3}₂ en lo que cada R^{A3} es independientemente alquilo C₁₋₄;

10 En una realización, W, si está presente, es independientemente -H, -R^{E1}, o -C(=O)-R^{E2}.

En una realización, cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, y R^{E8}, si está presente, es independientemente: -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo.

15 En una realización, cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, y R^{E8}, si está presente, es independientemente -H o alquilo C₁₋₃.

En una realización, cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, y R^{E8}, si está presente, es independientemente -H, -Me o -Et.

20

El grupo Q

En una realización, Q, si está presente, es independientemente:

25 -C(=O)-OH, o

-C(=O)-OR^{G1};

en el que R^{G1} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo;

en el que cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A4}, -CF₃, -OH, -OR^{A4}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A4}, -NR^{A4}₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A4}, y -C(=O)NR^{A4}₂, en los que cada

30 R^{A4} es independientemente alquilo C₁₋₄;

En una realización, R^{G1}, si está presente, es independientemente H, alquilo C₁₋₃, fenilo, o -CH₂-fenilo.

En una realización, -R^{G1}, si está presente, es independientemente -H o alquilo C₁₋₃.

35

En una realización, R^{G1}, si está presente, es independientemente -H, -Me o -Et.

Sustituyentes del anillo

40 En una realización, cada sustituyente del anillo (por ejemplo, R^P), si está presente, es independientemente:

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

-R^{D1},

45 -CF₃,

-OH,

-OR^{D1},

-OCF₃,

-SH,

50 -SR^{D1},

-CN,

-NO₂,

-NH₂, -NHR^{D1}, -NR^{D1}₂, -NR^{N1}R^{N2},

-C(=O)OH,

-C(=O)-OR^{D1},

55 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{D1}, -C(=O)NR^{D1}₂, -C(=O)NR^{N1}R^{N2},

-NHC(=O)R^{D1}, -NR^{D1}C(=O)R^{D1},

-NHC(=O)OR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)OR^{D1},

-OC(=O)R^{D1},

-C(=O)R^D,

60 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{D1}, -NHC(=O)NR^{D1}₂, -NHC(=O)NR^{N1}R^{N2},

-NR^{D1}C(=O)NH₂, -NR^{D1}C(=O)NHR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)NR^{D1}₂, -NR^{D1}C(=O)NR^{N1}R^{N2},

-NH₂SO₂R^{D1}, -NR^{D1}SO₂R^{D1},

-SO₂NH₂, -SO₂NHR^{D1}, -SO₂NR^{D1}₂, -SO₂NR^{N1}R^{N2},

-SO₂R^{D1},

65 -OSO₂R^{D1},

-P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OR^{D1}), -P(=O)(OR^{D1})₂,

-OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OH)(OR^{D1}), -OP(=O)(OR^{D1})₂,
 =O,
 =NR^{D1},
 =NOH, o
 =NOR^{D1};

5

y adicionalmente, dos sustituyentes del anillo adyacentes, si están presentes, pueden formar conjuntamente un grupo -O-L¹-O-;

10 en el que:

L¹ es independientemente un alquileo C₁₋₃ alifático saturado;
 en cada grupo -NR^{N1}R^{N2}, R^{N1} y R^{N2}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O; y
 cada -R^{D1} es independientemente -R^{D2}, -R^{D3}, -R^{D4}, -R^{D5}, -R^{D6}, -L²-R^{D3}, -L²-R^{D4}, -L²-R^{D5}, o -L²-R^{D6};

15

20 en el que:

cada -R^{D2} es independientemente un alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{D3} es independientemente fenilo;
 cada -R^{D4} es independientemente un heteroarilo C₅₋₆;
 cada -R^{D5} es independientemente un cicloalquilo C₃₋₆ o un cicloalqueno C₃₋₆;
 cada -R^{D6} es independientemente un heterociclilo C₃₋₆ no aromático; y
 cada -L²- es independientemente un alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

25

y en los que:

cada alquilo C₁₋₆, fenilo, heteroarilo C₅₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, y alquileo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre:
 -F, -Cl, -Br, -I;
 -R^{F1};
 -CF₃;
 -OH;
 -OR^{F1};
 -OCF₃;
 -SH;
 -SR^{F1};
 -CN;
 -NO₂;
 -NH₂, -NHR^{F1}, -NR^{F1}₂, -NR^{N3}R^{N4};
 -C(=O)OH;
 -C(=)-OR^{F1};
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{F1}, -C(=O)NR^{F1}₂, -C(=O)NR^{N3}R^{N4},
 -L³-OH, -L³-OR^{F1},
 -L³-NH₂, -L³-NHR^{F1}, -L³-NR^{F1}₂, o -L³-NR^{N3}R^{N4};

30

35

40

45

50 en los que:

cada -R^{F1} es independientemente un alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 cada -L³- es independientemente un alquileo C₂₋₅ alifático saturado; y

50

en cada grupo -NR^{N3}R^{N4}, R^{N3} y R^{N4}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;

55

En una realización, cada -R^{D1}, si está presente, es independientemente -R^{D2}, -R^{D3}, o -L²-R^{D3}.

60

En una realización, cada -L¹-, si está presente, es independientemente -CH₂-.

En una realización, cada -R^{D1}, si está presente, es independientemente -R^{D8}.

65

Cada -R^{D8}, si está presente, es independientemente -R^{D2}, -R^{D3}, o -CH₂-R^{D3}.

En una realización, cada $-R^{D1}$, si está presente, es independientemente $-R^{D9}$.

Cada $-R^{D9}$, si está presente, es independientemente un alquilo C_{1-3} alifático saturado.

5 En una realización, cada $-NR^{N1}R^{N2}$, si está presente, es independientemente $-NR^{NAR^{NB}}$.

En una realización, cada $-NR^{N3}R^{N4}$, si está presente, es independientemente $-NR^{NAR^{NB}}$.

10 Cada $-NR^{NAR^{NB}}$, si está presente, es independientemente, pirrolidino, imidazolidino, N-(alquilo C_{1-3})-imidazolidino, pirazolidino, N-(alquilo C_{1-3})-pirazolidino, piperidino, N-(alquilo C_{1-3})-piperidino, piperizino, morfolino, azepino, diazepino o N-(alquilo C_{1-3})-diazepino.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

15 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D8}$, $-R^{D8}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8_2}$, $-NR^{N3}R^{N4}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{D8}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{D8}$, $-C(=O)NR^{D8_2}$, $-C(=O)NR^{N3}R^{N4}$, $-NHC(=O)R^{D8}$, $-NR^{D8}C(=O)R^{D8}$, $-OC(=O)R^{D8}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2R^{D8}$, $-P(=O)(OR^{D8})_2$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

20 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D8}$, $-R^{D8}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, $-$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8_2}$, $-NR^{N3}R^{N4}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{D8}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{D8}$, $-C(=O)NR^{D8_2}$, $-C(=O)NR^{N3}R^{N4}$, $-NHC(=O)R^{D8}$, $-NR^{D8}C(=O)R^{D8}$, $-OC(=O)R^{D8}$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2R^{D8}$, $-P(=O)(OR^{D8})_2$.

25 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D8}$, $-R^{D8}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8_2}$, $-C(=O)OH$, o $-C(=O)OR^{D8}$.

30 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D8}$, $-R^{D8}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8_2}$, $-C(=O)OH$, o $-C(=O)OR^{D8}$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

35 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D9}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D9}$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D9}$, o $-NR^{D9_2}$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

40 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{D9}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{D9}$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D9}$, o $-NR^{D9_2}$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

45 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-Me$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, o $-NMe_2$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-Me$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHMe$, o $-NMe_2$.

50 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-Me$, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCF_3$, $-CN$, o $-NO_2$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

55 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-Me$, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCF_3$, o $-NO_2$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente:

60 $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-Me$, $-CF_3$, $-OMe$, o $-OCF_3$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, $-Br$, o $-I$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente $-F$, $-Cl$, o $-Br$.

65 En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente $-F$ o $-Cl$.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente -F o -Br.

En una realización, cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente -F.

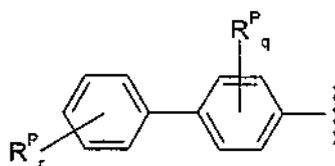
5 Combinaciones

Todas las combinaciones plausibles y compatibles de las realizaciones descritas anteriormente se divulgan explícitamente en el presente documento como si cada combinación plausible y compatible se hubiera enumerado individualmente y explícitamente.

10

Por ejemplo, en una realización preferente:

Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



15

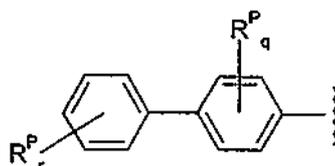
en la que:

20 q es independientemente 0, 1, o 2;
r es independientemente 0, 1, o 2; y
cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo.

25 -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido;
-Z- es independientemente -OH o -O-W; y -
J- es independientemente -R^{alq}-.

Por ejemplo, en una realización preferente:

30 Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



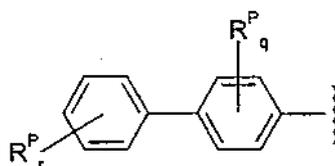
en la que:

35 q es independientemente 0, 1, o 2;
r es independientemente 0, 1, o 2; y
cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo.

40 -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido;
-Z es independientemente -OH; y
-J- es independientemente -CH₂- o -(CH₂)₂-.

Por ejemplo, en una realización preferente:

45 Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



en la que:

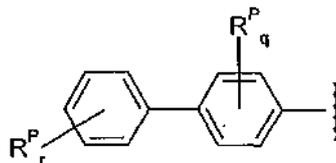
50 q es independientemente 0, 1, o 2;

r es independientemente 0, 1, o 2; y
 cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo.

- 5 -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido;
 -Z es independientemente -Q;
 -J- es independientemente un enlace covalente; y
 -Q es independientemente -C(=O)-OH o -C(=O)-OR^{G1}.

Por ejemplo, en una realización preferente:

- 10 Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



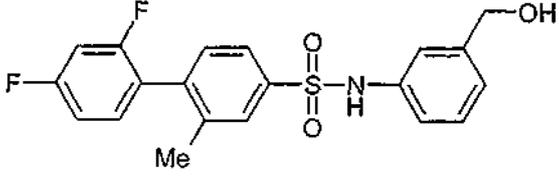
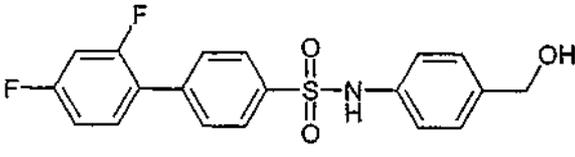
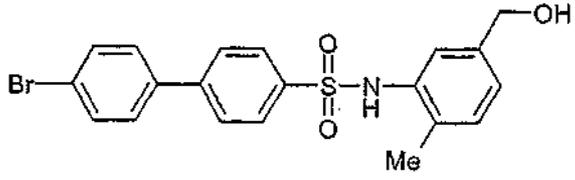
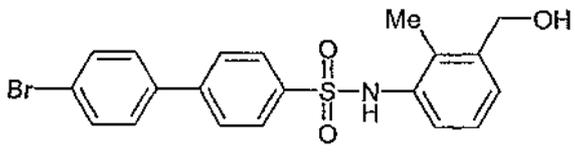
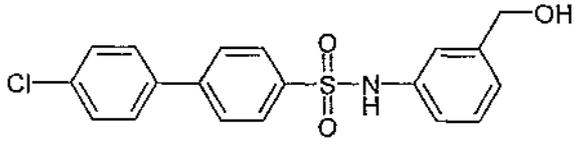
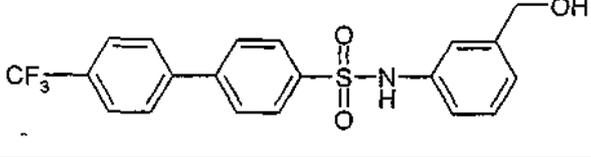
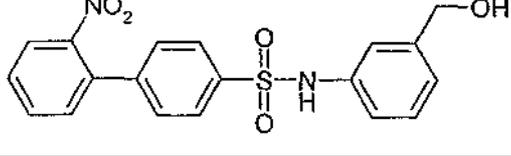
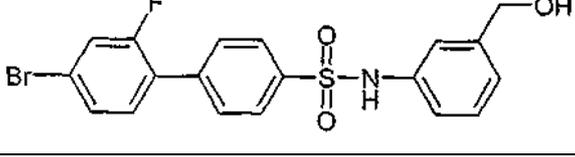
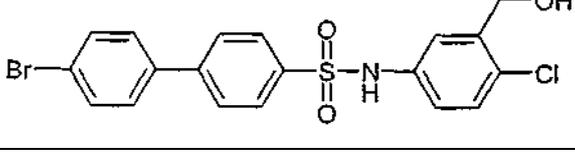
en la que:

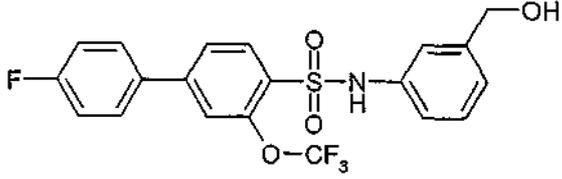
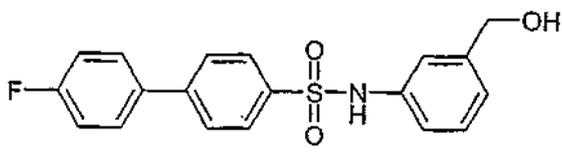
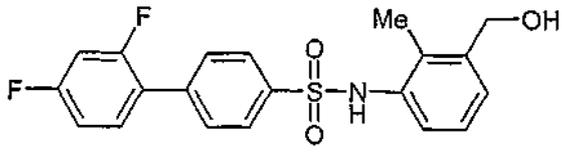
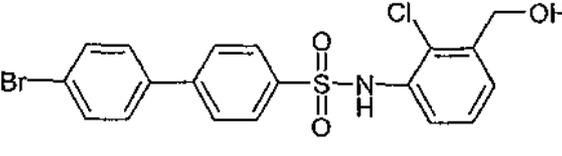
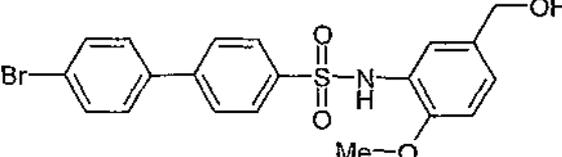
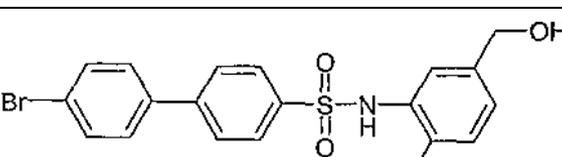
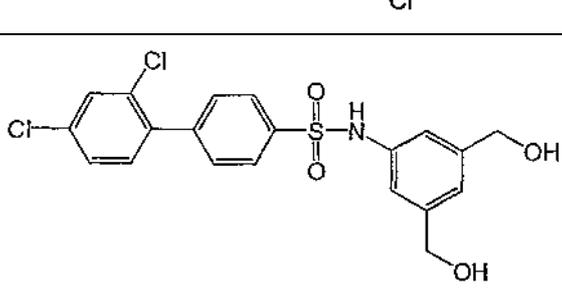
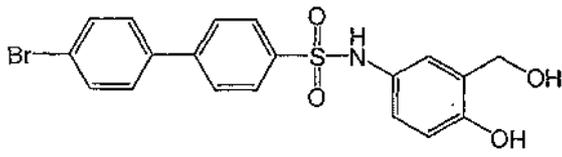
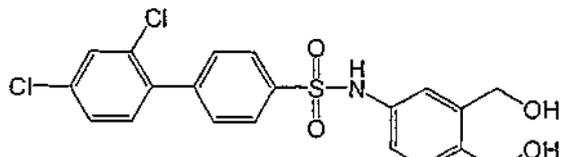
- 15 q es independientemente 0, 1, o 2;
 r es independientemente 0, 1, o 2; y
 cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo.
- 20 -Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está opcionalmente sustituido;
 -Z es independientemente -Q;
 -J- es independientemente -R^{alq}; y
 -Q es independientemente -C(=O)-OH o -C(=O)-OR^{G1}.

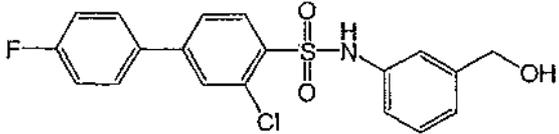
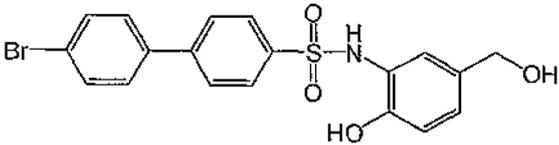
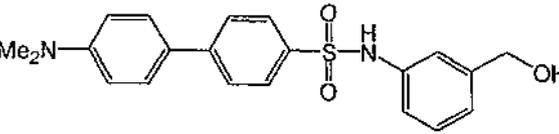
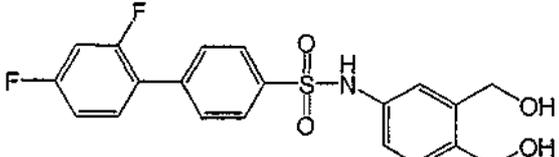
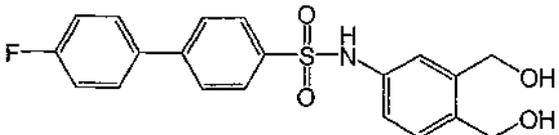
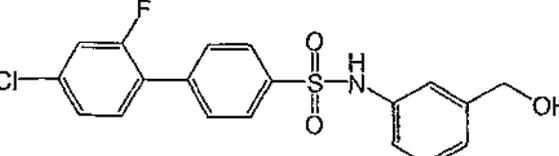
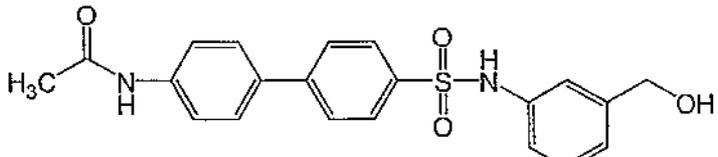
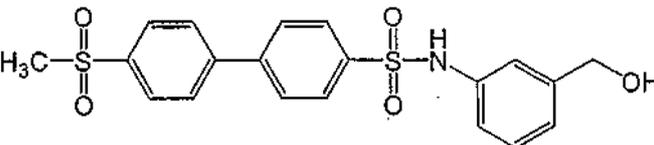
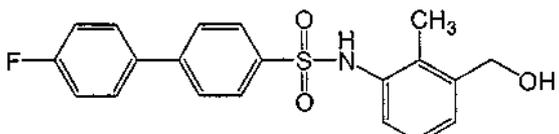
25 Realizaciones específicas

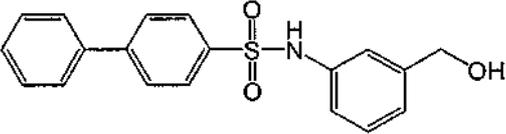
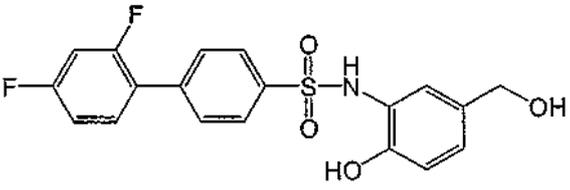
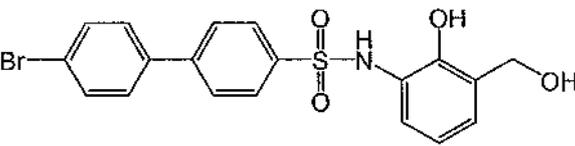
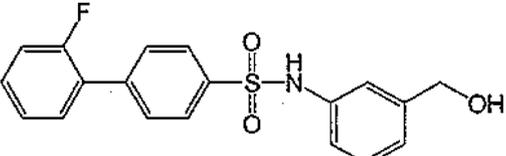
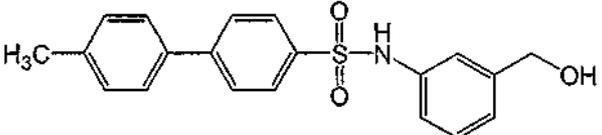
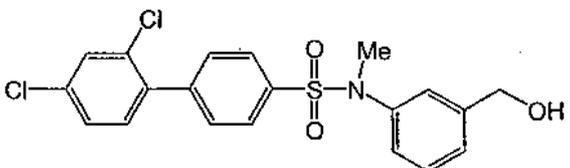
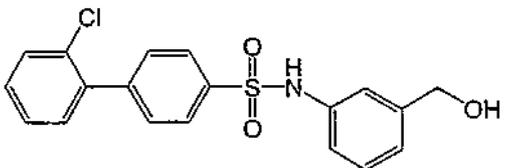
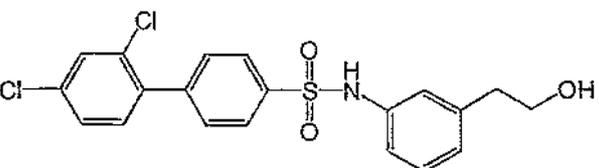
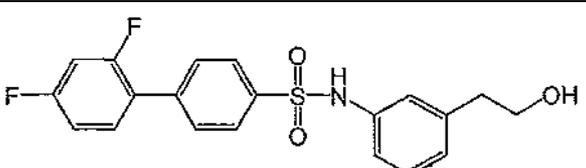
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y las sales y los hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

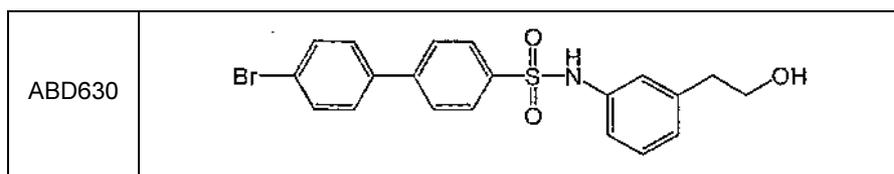
ABD445	
ABD446	
ABD451	
ABD455	
ABD456	

ABD465	
ABD466	
ABD499	
ABD500	
ABD510	
ABD512	
ABD514	
ABD515	
ABD520	

ABD523	
ABD525	
ABD527	
ABD528	
ABD529	
ABD530	
ABD545	
ABD547	
ABD550	

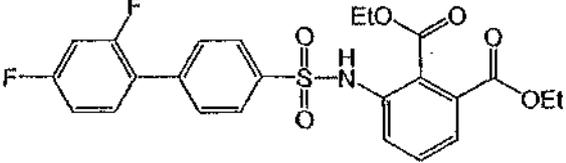
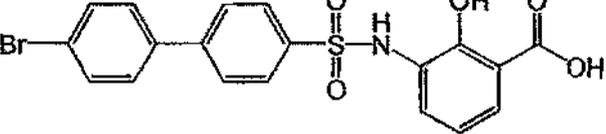
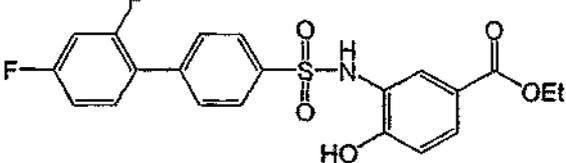
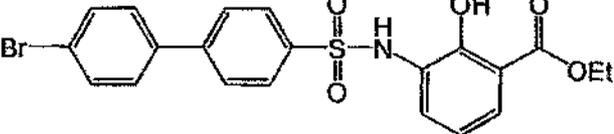
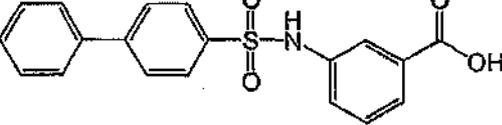
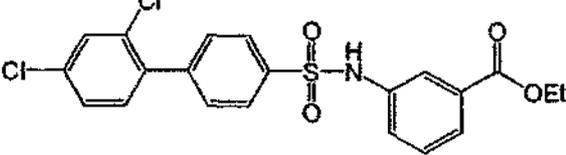
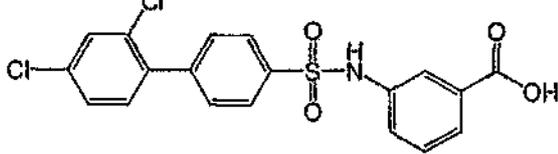
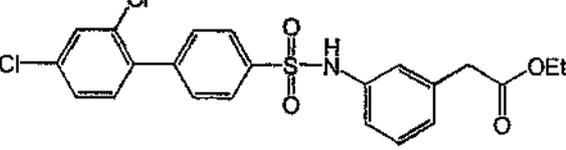
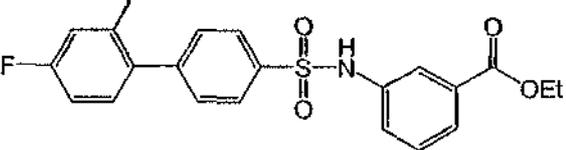
ABD551	
ABD554	
ABD559	
ABD565	
ABD568	
ABD575	
ABD576	
ABD577	
ABD578	

ABD579	
ABD585	
ABD587	
ABD588	
ABD589	
ABD600	
ABD601	
ABD625	
ABD628	



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

ABD543 (referencia)	
ABD544 (referencia)	
ABD549 (referencia)	
ABD553 (referencia)	
ABD562 (referencia)	
ABD566 (referencia)	

ABD567 (referencia)	
ABD583 (referencia)	
ABD584 (referencia)	
ABD586 (referencia)	
ABD590 (referencia)	
ABD612 (referencia)	
ABD615 (referencia)	
ABD617 (referencia)	
ABD620 (referencia)	

ABD623 (referencia)	
ABD626 (referencia)	

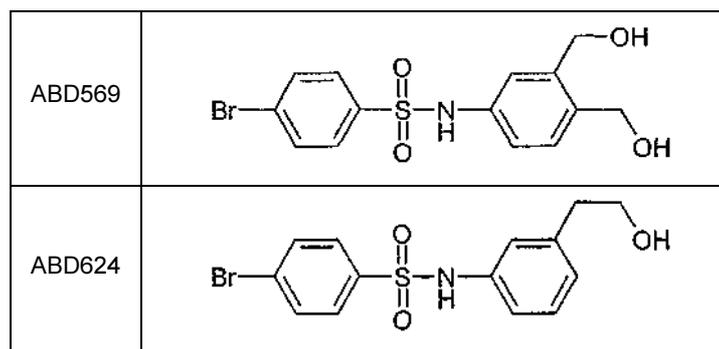
Intermedios químicos útiles

5 En el presente documento se describen también los compuestos que se detallan a continuación, que no están incluidos en las anteriores definiciones, sino que son intermedios químicos que son útiles en la síntesis de los compuestos descritos anteriormente.

Por tanto, en el presente documento se describen compuestos seleccionados de entre los compuestos de las siguientes fórmulas y las sales y los hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

10

ABD447	
ABD460	
ABD461	
ABD516	
ABD524	
ABD538	



Sales

5 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19.

10 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), se puede formar entonces una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicas adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalino-térreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como la lisina y la arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario es el N(CH₃)₄⁺.

20 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), se puede formar entonces una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, aquellos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

25 Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salícico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, si bien no se limitan a los mismos, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye también las formas sal del mismo.

35 Solvatos e hidratos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar 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 indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye también las formas solvato e hidrato del mismo.

45 Síntesis química

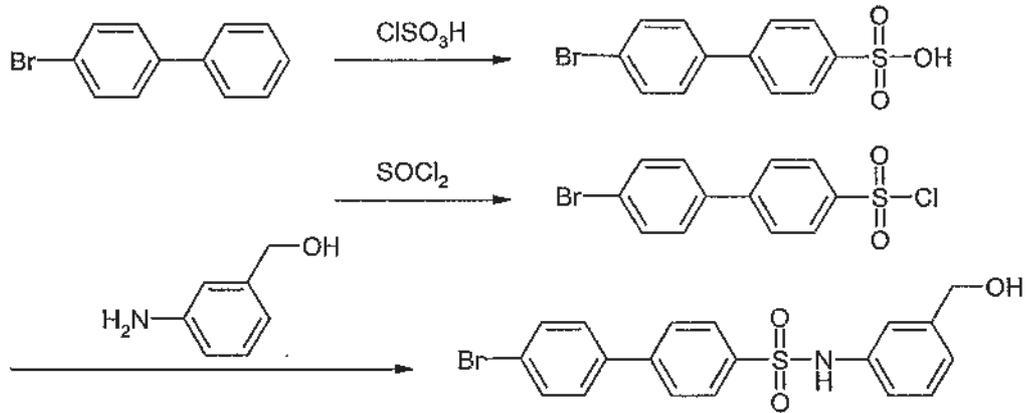
En el presente documento se describen métodos para la síntesis química de los compuestos AAABFS descritos en el presente documento. Estos y/u otros métodos bien conocidos se pueden modificar y/o adaptar según modos conocidos a fin de facilitar la síntesis de compuestos AAABFS adicionales descritos en el presente documento.

50 Según un planteamiento, se sulfonila un compuesto orgánico apropiado usando ácido clorosulfónico para dar el ácido sulfónico correspondiente. El ácido se hace reaccionar entonces con cloruro de tionilo para dar el cloruro de aril sulfonilo correspondiente. Por último, el cloruro de sulfonilo se acopla con una amina para dar la correspondiente

sulfonamida.

Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 1



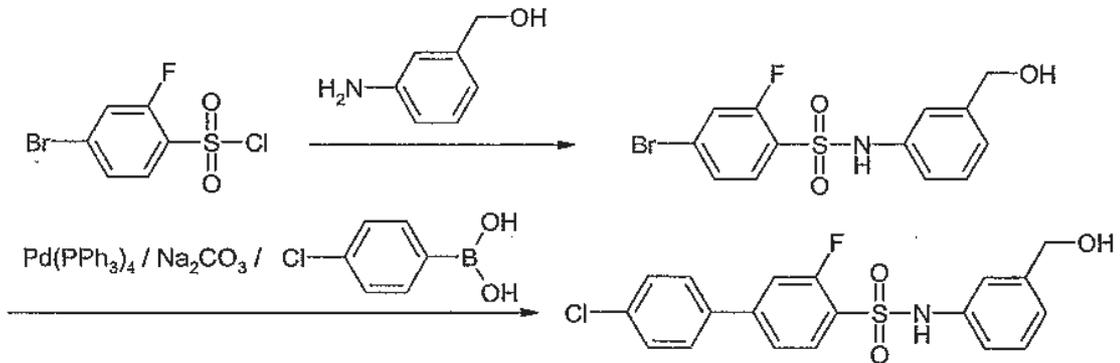
5

En otro planteamiento, el compuesto bifenilo se puede preparar siguiendo la formación de la sulfonamida mediante un acoplamiento de tipo Suzuki usando un ácido borónico adecuado y un bromuro adecuado, por ejemplo, tal y como se describe en O'Brien et al., 2000.

10

Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

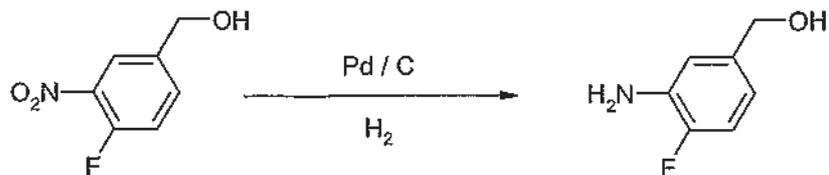
Esquema 2



15 En otro planteamiento, el grupo hidroxialquil-amino-fenilo se prepara mediante hidrogenación catalítica del correspondiente nitro derivado, por ejemplo, con paladio sobre carbono al 10 % en atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como el etanol.

20 Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

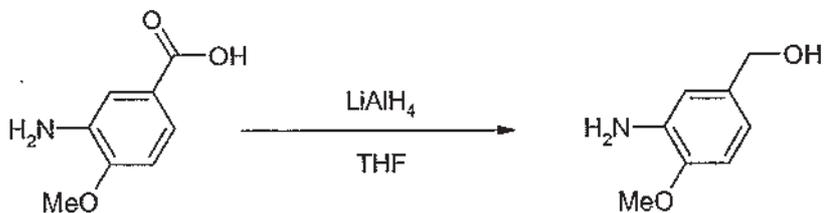
Esquema 3



En otro planteamiento, el grupo hidroxialquil-amino-fenilo se prepara mediante la reducción del correspondiente ácido benzoico o derivado éster de benzoilo, por ejemplo, con un agente reductor tal como el hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como el tetrahidrofurano.

Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

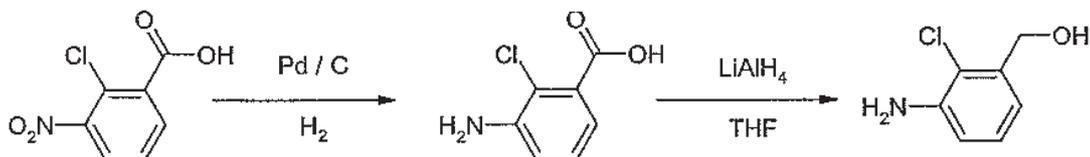
Esquema 4



- 5 En otro planteamiento, el grupo hidroxialquil-amino-fenilo se prepara mediante hidrogenación catalítica del grupo nitro y reducción de un derivado del ácido benzoico, por ejemplo, con un catalizador tal como paladio sobre carbono al 10 % en atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como el etanol, seguida de una reducción con un agente tal como el hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como el tetrahidrofurano.

Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

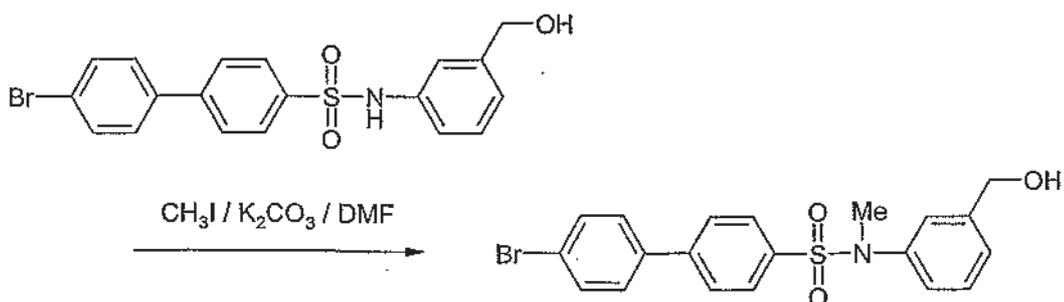
Esquema 5



- 10 En otro planteamiento, el átomo de nitrógeno de la sulfonamida se puede hacer reaccionar adicionalmente, por ejemplo, con un agente alquilante.

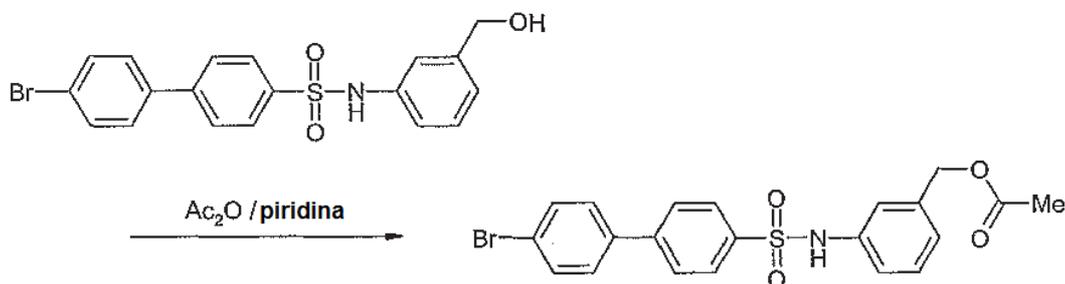
- 15 Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 6



- 20 En otro planteamiento, el grupo alcohol se puede hacer reaccionar adicionalmente, por ejemplo, con un agente acilante.

Un ejemplo de tal método se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 7

Los productos se pueden purificar, por ejemplo, mediante cromatografía en columna, trituración con éter, o mediante cristalización.

5

Usos

Los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree que son agentes antiinflamatorios que pueden actuar mediante el bloqueo o la modificación de las vías de señalización proinflamatorias (por ejemplo, las mediadas por la señalización del TNF α y la activación del NF κ B o el AP-1) y, por tanto, pueden prevenir la inflamación, suprimir respuestas autoinmunes u ofrecer protección frente a la destrucción de las articulaciones y a otros efectos de la enfermedad inflamatoria crónica.

Los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree también que son agentes anti-resorción que pueden actuar mediante el bloqueo o la modificación de las vías que llevan a una actividad excesiva de los osteoclastos (por ejemplo las mediadas mediante la señalización del RANKL, el TNF α y la IL-1, y la activación del NF κ B) y que protegen, por tanto, frente a la osteopenia observada en la osteoporosis y muchas afecciones inflamatorias crónicas.

Así pues, los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de la inflamación y/o la destrucción de las articulaciones; y/o la osteopenia.

Así pues, los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos mediados por la activación excesiva y/o inapropiada y/o prolongada del sistema inmune.

Así pues, los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, la artritis reumatoide, la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la aterosclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la espondilitis anquilosante, y similares. Así pues, los compuestos AAABFS descritos en el presente documento se cree que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados a la osteopenia, tal como la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos en la artritis reumatoide, la osteoporosis; la osteopatía asociada al cáncer, la enfermedad de Paget y similares.

Uso en los 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 del compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

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

Asimismo, en el presente documento se describe 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 AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

Adicionalmente, en el presente documento se describe 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 AAABFS, tal y como se describe en el presente documento.

El término "componente del sistema inmune", tal y como se usa en el presente documento, se refiere, si bien no se limita a las mismas, a células tales como macrófagos, células T, células B, células NK, monocitos, neutrófilos, células

dendríticas, linfocitos, leucocitos, granulocitos, células presentadoras de antígenos, y otras células del linaje hematopoyético que incluyen los osteoclastos.

5 El término "células del microambiente óseo", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células estromales de la médula ósea, que están localizadas muy próximas al hueso (por ejemplo, a menos de cien micrómetros de la superficie del hueso).

Usos en métodos de terapia

10 También se describe en el presente documento un compuesto AAABFS tal y como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención.

Uso en la fabricación de medicamentos

15 Adicionalmente, en el presente documento se describe el uso de un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención.

20 En una realización, el medicamento comprende dicho compuesto AAABFS.

Métodos de tratamiento

25 Asimismo, en el presente documento se describe un método de tratamiento y/o prevención que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tratamiento y/o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica.

Enfermedades y trastornos

30 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune.

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

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

40 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la inflamación.

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

45 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la artritis reumatoide.

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la psoriasis.

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la artritis psoriásica.

50 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la aterosclerosis.

55 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la espondilitis anquilosante.

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.

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

65 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de un tumor que sobreexpresa el TNF α , la IL-1, o el RANKL o en el que la inhibición del TNF α , la IL-1, o el RANKL facilita o mejora la acción de los agentes tumorocidas citotóxicos.

- 5 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre: enfermedades que tienen un componente inflamatorio o autoinmune, que incluyen el asma, enfermedades alérgicas tales como la atopía, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica, la anafilaxis, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, y la pneumonitis por hipersensibilidad (enfermedad del criador de palomas, enfermedad del pulmón del granjero, enfermedad del pulmón del humificador, enfermedad del pulmón del trabajador de la malta); alergias, que incluyen la dermatitis alérgica por pulgas en mamíferos tales como animales domésticos, por ejemplo, perros y gatos, alérgenos de contacto que incluyen alergias a las picaduras de mosquito u otros insectos con aguijón, la hiedra venenosa, el roble venenoso, el zumaque venenoso u otros alérgenos cutáneos; trastornos autoinmunes, que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, la artritis, el lupus eritematoso sistémico, la tiroiditis autoinmune (de Hashimoto), enfermedades hepáticas autoinmunes tales como la hepatitis y la cirrosis biliar primaria, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves, tirotoxicosis), la diabetes resistente a la insulina, la insuficiencia suprarrenal autoinmune (enfermedad de Addison), la ooforitis autoinmune, la orquitis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la hemoglobinuria fría paroxística, la enfermedad de Behcet, la trombocitopenia autoinmune, la neutropenia autoinmune, la anemia perniciosa, la anemia pura de glóbulos rojos, coagulopatías autoinmunes, la miastenia gravis, la encefalomiелitis alérgica experimental, la polineuritis autoinmune, el pénfigo y otras enfermedades bullosas, la carditis reumática, el síndrome de Goodpasture, el síndrome postcardiotomía, el síndrome de Sjogren, la poliomiositis, la dermatomiositis, y la esclerodermia; estados patológicos resultantes de una inflamación inapropiada, bien local o bien sistémica, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable o inflamatorio (Mazzucchelli et al., 1996, *J. Pathol.*, Vol. 178, pág. 201), enfermedades cutáneas tales como el liquen plano, la hipersensibilidad de tipo retardado, la inflamación pulmonar crónica, por ejemplo, la alveolitis pulmonar y el granuloma pulmonar, la inflamación gingival y otras enfermedades periodontales, la inflamación ósea asociada a lesiones de origen endodóntico (Volejnikova et al., 1997, *Am. J. Pathol.*, Vol. 150, pág. 1711), enfermedades pulmonares por hipersensibilidad tales como la pneumonitis por hipersensibilidad (Sugiyama et al., 1995, *Eur. Respir. J.*, Vol. 8, pág. 1084), y la inflamación relacionada con la liberación de histamina desde los basófilos (Dvorak et al., 1996, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Vol. 98, p. 355), tal como la fiebre del heno, la liberación de histamina desde 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 (la anafilaxis, la alergia cutánea, la urticaria, la gota, la rinitis alérgica, y la gastroenteritis alérgica); la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn; o el síndrome de Muckle-Wells.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de un trastorno mediado por osteoclastos.
- En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de un trastorno caracterizado por una resorción ósea excesiva.
- 35 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia.
- En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia asociada a la inflamación.
- 40 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia no asociada a la inflamación.
- En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos.
- 45 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la destrucción de las articulaciones.
- 50 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la destrucción de las articulaciones asociada a la inflamación.
- En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos.
- 55 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopenia asociada a la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget.
- 60 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la artritis reumatoide, la osteoporosis, la osteopatía asociada al cáncer, o la osteopatía de Paget.
- En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la neoplasia de hueso, bien en forma de tumor primario o bien en forma de metástasis, que incluye, si bien no se limita a los mismos, el osteosarcoma y el osteoma (Zheng et al., 1998, *J. Cell Biochem.*, Vol. 70, pág. 121) y la osteopatía asociada al cáncer (por ejemplo, la hipercalemia de malignidad, la metástasis ósea, la metástasis ósea osteolítica, el mieloma múltiple, el carcinoma de mama).
- 65

En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la hipercalcemia causada por afecciones asociadas a un aumento de la resorción ósea; que incluyen, si bien no se limitan a las mismas: la intoxicación por vitamina D, el hiperparatiroidismo primario o terciario, la inmovilización, y la sarcoidosis.

- 5 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención del aflojamiento aséptico de implantes prostéticos (por ejemplo, las articulaciones artificiales como, por ejemplo, rodillas, caderas, etc., pueden aflojarse debido a la actividad de los osteoclastos impulsada por la inflamación local) (véanse, por ejemplo, Childs, L.M., et al., 2001, *Journal of Bone y Mineral Research*, Vol. 16, No. 2, págs. 338-347).
- 10 En una realización, el tratamiento y/o la prevención es el tratamiento y/o la prevención de la osteopetrosis, la osteoartritis o la osificación ectópica.

Tratamiento

- 15 El término "tratamiento" tal y como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, concierne generalmente al tratamiento y la terapia de un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en las que se consiguen algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye la reducción de la velocidad del progreso, un alto en la velocidad del progreso, una mejora de la afección, y la cura de la afección. El tratamiento como medida profiláctica (es decir, la profilaxis) también se incluye. Por ejemplo, el uso en mujeres perimenopáusicas que aún no tienen osteoporosis, pero que están en riesgo de padecer osteoporosis, está englobado en el término "tratamiento".
- 20

- El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a aquella cantidad de un compuesto AAABFS, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto AAABFS, que es eficaz para producir cierto efecto terapéutico deseado, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.
- 25

- El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente.
- 30

- Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la quimioterapia (la administración de agentes activos que incluyen, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en la inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); la cirugía; la radioterapia; y la terapia génica.
- 35

Otros usos

- Los compuestos AAABFS, tal y como se describen en el presente documento, se pueden usar también como aditivos para cultivos celulares para inhibir la función celular inmune, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de los macrófagos, las células T, u otras células implicadas en la respuesta inmune.
- 40

- Los compuestos AAABFS, tal y como se describen en el presente documento, se pueden usar también como aditivos para cultivos celulares para inhibir los osteoclastos, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos.
- 45

- Los compuestos AAABFS, tal y como se describen en el presente documento, se pueden usar también como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, para determinar si es probable que un huésped candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.
- 50

- Los compuestos AAABFS, tal y como se describen en el presente documento, se pueden usar también como un estándar, por ejemplo, en un ensayo, para identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de osteoclastos, etc.

Kits

- 55 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto AAABFS, tal y como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionada preferentemente en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición de AAABFS
- 60

Las instrucciones escritas pueden incluir también una lista de las indicaciones para las cuales el compuesto AAABFS es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

El compuesto AAABFS o composición farmacéutica que comprende el compuesto AAABFS se puede administrar a un sujeto mediante cualquier vía de administración adecuada, ya sea por vía sistémica/periférica o por vía tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las vías de administración incluyen si bien no se limitan a las mismas, las vías oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, una tirita, etc.); transmucosa (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, una tirita, etc.); intranasal (que incluye, por ejemplo, mediante un pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oftálmicas), pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante un supositorio o un enema); vaginal (por ejemplo, mediante un pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye la subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

En una realización, la vía de administración es la oral (por ejemplo, mediante ingestión).

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un ave, un reptil (por ejemplo, serpientes, lagartos, cocodrilos), un anfibio (por ejemplo, ranas, sapos), un pez vertebrado (por ejemplo, un salmón, una platija, una anguila, un pez pulmonado), un pez cartilaginoso (por ejemplo, tiburones, rayas), o un pez sin mandíbula (por ejemplo, lampreas, babosas de mar).

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

Asimismo, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferente, el sujeto/paciente es un humano.

Formulaciones

Aunque es posible administrar el compuesto AAABFS sólo, es preferible presentarlo en forma de formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto AAABFS, tal y como se define anteriormente, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, vehículos, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascarantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender, además, otros ingredientes activos, por ejemplo, otros agentes profilácticos o terapéuticos.

Por tanto, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas, tal y como se han definido anteriormente, y métodos para preparar una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto AAABFS, tal y como se ha definido anteriormente, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula en forma de unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto AAABFS.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son adecuados, dentro del ámbito del criterio médico sensato, para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, humano) sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc., debe ser también "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Vehículos, diluyentes, excipientes, etc., adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2ª edición, 1994.

5 Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en el estado de la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto AAABFS con un vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el compuesto AAABFS con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, etc.), y dando forma después al producto, si es necesario.

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

10 Las formulaciones pueden estar de modo adecuado en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, eluctuarios, colutorios, gotas, comprimidos (que incluyen, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, grageas, pastillas, cápsulas (que incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina blanda y dura), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, nieblas o aerosoles.

15 Las formulaciones se pueden proporcionar de un modo adecuado en forma de un parche, una tirita, un vendaje, un apósito y similares, que está impregnado con uno o más de los compuestos AAABFS y, opcionalmente, con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, por ejemplo, potenciadores de la penetración, la permeación y la absorción. Las formulaciones se pueden proporcionar también de un modo adecuado en forma de un depósito o reservorio.

20 El compuesto AAABFS se puede disolver o suspender en uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, o se puede mezclar con el mismo o los mismos. El compuesto AAABFS se puede presentar en un liposoma u otra micropartícula que se diseña para dirigir el compuesto AAABFS, por ejemplo, a los componentes sanguíneos o uno o más órganos.

25 Formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, mediante ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, eluctuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, bolos.

30 Formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen colutorios, grageas, pastillas, así como parches, tiritas, depósitos y reservorios. Las grageas comprenden normalmente el compuesto AAABFS en una base aromatizada, generalmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente el compuesto AAABFS en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica. Los colutorios comprenden normalmente el compuesto AAABFS en un vehículo líquido adecuado.

35 Formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, grageas, pastillas, cápsulas, y píldoras.

40 Formulaciones adecuadas para administración oral transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), colutorios, grageas, pastillas, así como parches, tiritas, depósitos y reservorios.

45 Formulaciones adecuadas para administración oral no transmucosa incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, tiritas, depósitos y reservorios.

50 Formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, tiritas, vendajes, apósitos, depósitos y reservorios.

55 Los comprimidos se pueden preparar mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos prensados se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del compuesto AAABFS en forma fluida tal como un polvo, o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, goma tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona reticulada, carboximetil celulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo; p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del aroma, y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir o ranurar opcionalmente y se pueden formular de modo que proporcionen una liberación controlada o lenta del compuesto AAABFS del mismo, usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variadas para proporcionar el

perfil de liberación deseado. Los comprimidos se pueden proporcionar opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para modificar la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar la liberación en zonas del tracto digestivo distintas del estómago.

- 5 Los ungüentos se preparan normalmente a partir del compuesto AAABFS y una base de ungüento miscible con agua o parafínica.

10 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto AAABFS 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 un 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como el propilenglicol, el butano-1,3-diol, el manitol, el sorbitol, el glicerol y el polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Puede ser deseable que las formulaciones tópicas incluyan un compuesto que potencia la absorción o la penetración del compuesto AAABFS a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

15 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto AAABFS y una fase oleosa, que puede comprender simplemente de modo opcional un emulsionante (conocido también como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante y una grasa o un aceite, o ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. Se prefiere también incluir ambos un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con o sin el estabilizador o estabilizadores forman la así llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la así llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones de crema.

25 Emulgentes adecuados y estabilizadores de emulsiones incluyen el Tween 60, el Span 80, el alcohol cetosteárico, el alcohol miristílico, el monoestearato de glicerilo y el lauril sulfato sódico. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, ya que la solubilidad del compuesto AAABFS en la mayoría de los aceites que probablemente se van a usar en formulaciones farmacéuticas de emulsión puede ser muy baja. Así pues, la crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y que sea lavable con una consistencia adecuada para evitar el goteo de los tubos u otros envases. Se pueden usar ésteres alquílicos monobásicos o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como el di-isoadipato, el estearato de isocetilo, el diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, el miristato de isopropilo, el oleato de decilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de butilo, el palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o combinados dependiendo de las propiedades requeridas. De modo alternativo, se pueden usar lípidos de alto punto de fusión tales como la parafina blanda blanca y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

40 Formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un líquido incluyen, por ejemplo, la pulverización nasal, las gotas nasales, o mediante administración de aerosol mediante un nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto AAABFS.

45 Formulaciones adecuadas para administración intranasal, en las que el vehículo es un sólido incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas en forma de un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, que se administra del modo en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un envase donde se guarda el polvo hasta la nariz.

50 Formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas en forma de un pulverizador de aerosol a partir de un envase presurizado, usando un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono, u otros gases adecuados.

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

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

60 Formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones de pulverización que contienen, además del compuesto AAABFS, tales vehículos que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

65 Formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos estériles, sin pirógenos, isotónicos, acuosos o no acuosos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto AAABFS se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables tales como

antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del destinatario previsto. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, el agua, alcoholes, polioles, el glicerol, aceites vegetales, y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para usar en tales formulaciones incluyen la inyección de cloruro sódico, la solución de Ringer, o la solución de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto AAABFS en el líquido es desde aproximadamente 1 ng/ml hasta aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de una dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en forma deshidratada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar suspensiones y soluciones extemporáneas para inyección a partir de comprimidos, gránulos y polvos estériles.

Dosificación

El experto en la materia apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos AAABFS, y las composiciones que comprenden los compuestos AAABFS, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará por lo general el equilibrio del nivel de efecto terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una serie de factores que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, 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, la condición, el estado de salud general, y la historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración en última instancia quedarán a juicio del doctor, veterinario, o médico clínico, si bien la dosificación se seleccionará generalmente para conseguir concentraciones locales en el lugar de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios perjudiciales o daños sustanciales.

La administración se puede efectuar en una dosis, de modo continuo o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y la dosificación de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la materia, y variarán según la formulación usada para la terapia, el fin de la terapia, la célula o células diana que se van a tratar, y el sujeto que se va a tratar. Las administraciones sencillas o múltiples se pueden efectuar con el modelo y nivel de dosis seleccionados por el doctor, veterinario o médico clínico a cargo.

En general, una dosis adecuada del compuesto AAABFS está en el intervalo de aproximadamente 100 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 AAABFS es una sal, un hidrato o un solvato, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto correspondiente y de ese modo el peso real que se va a usar se aumenta proporcionalmente.

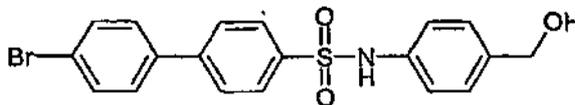
Ejemplos

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

Síntesis química

Síntesis 1

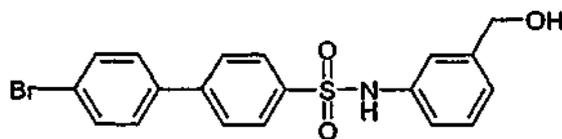
(4-hidroximetil-fenil)amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD445)



Método A: Se disolvieron cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo (0,4 g) y (4-amino-fenil)-metanol (1 g) en diclorometano que contenía piridina (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (100 ml). Tras lavar con HCl 1 M (100 ml) y agua (100 ml), se evaporó el disolvente y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco tras la recristalización en acetato de etilo / éter de petróleo. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,4, 117,9, 122,3, 127,2, 127,4, 128,8, 129,3, 131,9, 137,5, 137,6, 138,8, 143,0 y 143,9.

Síntesis 2

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD446)



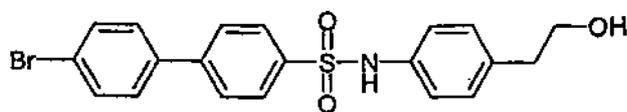
5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,4, 120,1, 122,3, 127,2, 127,4, 129,3, 131,9, 136,1, 137,5, 138,5, 138,7 y 142,9.

10

Síntesis 3

[4-(2-hidroxietil)-fenil]-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD451)



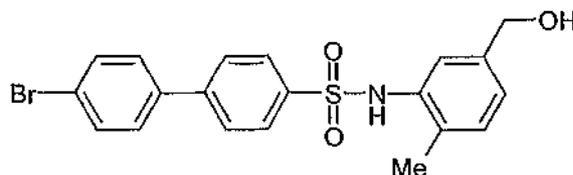
15

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y 2-(4-amino-fenil)-etanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 38,3, 61,2, 120,1, 122,2, 127,2, 127,4, 129,0, 129,7, 132,0, 135,4, 135,5, 137,5, 138,9 y 142,9.

20

Síntesis 4

(5-hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD499)



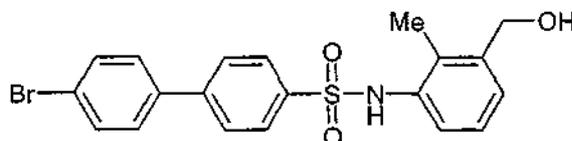
25

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-amino-4-metil-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 17,4, 62,3, 122,2, 124,5, 124,9, 127,3, 127,4, 129,1, 130,5, 132,0, 132,2, 134,5, 137,5, 139,8, 140,9 y 142,7. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,97 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,05 (3H, m), 7,67 (4H, m), 7,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 9,65 (1H, s).

30

Síntesis 5

(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD500)



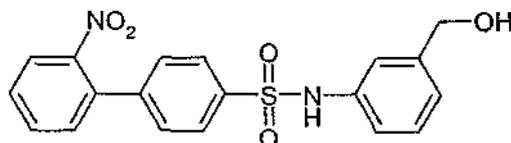
35

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-amino-2-metil-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 12,8, 61,3, 122,2, 125,3, 125,4, 127,2, 127,3, 129,1, 131,9, 132,6, 134,5, 137,5, 139,7, 141,7 y 142,7. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,99 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,12 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, s), 7,69 (6H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 9,66 (1H, s).

40

Síntesis 6

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2'-nitro-bifenil-4-sulfónico (ABD514)

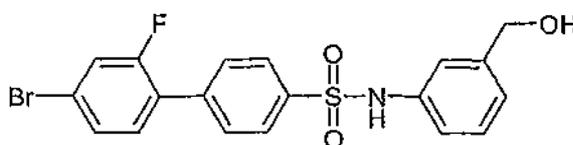


5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 2'-nitro-bifenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

10 Síntesis 7

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-2'-fluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD515)



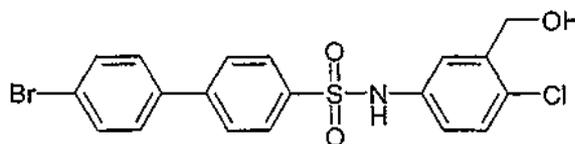
15

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-2'-fluoro-bifenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,5, 117,8, 118,0, 119,6, 122,2 (d, J = 9,8 Hz), 126,0 (d, J = 12,7 Hz), 127,2, 127,9, 128,3, 129,3, 129,9, 132,2, 137,5, 138,3, 139,3, 143,9 y 158,9 (d, J = 252,0 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,41 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, m), 7,51 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 10,43 (1H, s).

20

Síntesis 8

(4-cloro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD520)



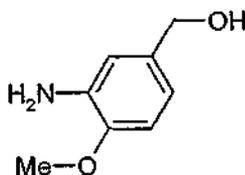
25

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (5-amino-2-cloro-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 60,0, 118,9, 119,2, 122,3, 127,4, 127,6, 129,2, 129,6, 132,0, 132,2, 136,8, 137,4, 138,5, 140,7 y 143,1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,44 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,47 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, s), 7,65 (4H, m), 8,84 (4H, m) y 10,54 (1H, s).

30

Síntesis 9

(3-amino-4-metoxi-fenil)-metanol (ABD526)



35

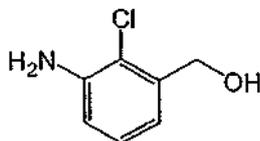
Método B: Se disolvió ácido 3-amino-4-metoxi-benzoico (5 g) en THF (100 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH₄ (5 g) en THF (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 50 °C durante 2 horas. Se añadió más THF (100 ml) y agua (100 ml) y la mezcla se dejó reposar, y el líquido se decantó del nivel superior, dejando un residuo espeso. El líquido se evaporó hasta que se eliminó todo el THF y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó repetidamente, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó para dar un polvo blanco que se recristalizó en acetato de etilo / éter de petróleo para dar el compuesto del título. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 55,3, 63,0, 110,2, 112,9, 115,0, 134,5, 136,9 y 145,5.

40

45

Síntesis 10

(3-amino-2-clorofenil)metanol (ABD519)

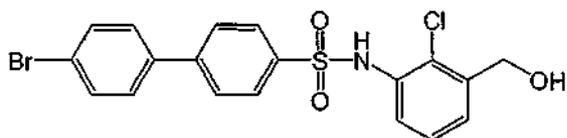


5

Usando un método análogo al Método B, con ácido 3-amino-4-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

10 Síntesis 11

(3-hidroximetil-2-cloro-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD528)



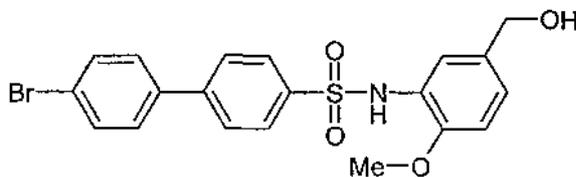
15

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-amino-2-cloro-fenil)-metanol (ABD519), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 60,5, 122,3, 125,0, 125,4, 126,8, 127,1, 127,3, 127,5, 129,3, 132,1, 133,4, 137,5, 139,7, 141,1 y 142,9. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,45 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,65 - 7,85 (8H, m) y 10,96 (1H, s).

20

Síntesis 12

(5-hidroximetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD529)



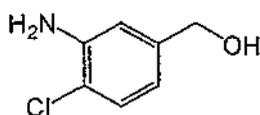
25

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-amino-4-metoxi-fenil)-metanol (ABD526), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 55,4, 62,3, 122,1, 126,8, 127,3, 127,4, 129,0, 132,0, 124,8, 131,9, 132,2, 134,7, 137,7, 139,7, 142,7, y 151,3.

30

Síntesis 13

(3-amino-4-clorofenil)metanol (ABD532)

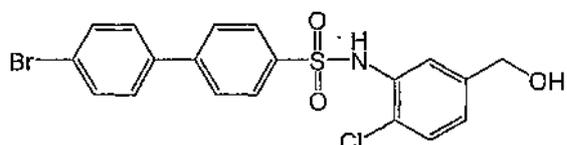


35

Usando un método análogo al Método B, con ácido 3-amino-4-clorobenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

40 Síntesis 14

(5-hidroximetil-2-cloro-fenil)-amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-sulfónico (ABD530)

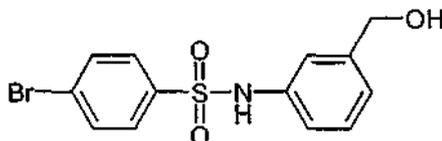


45

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-bifenil sulfonilo y (3-cloro-4-metoxi-fenil)-metanol (ABD532), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 61,8, 122,2, 125,3, 127,0, 127,2, 127,8, 128,9, 129,2, 129,6, 132,0, 133,2, 137,5, 139,6, 142,6 y 142,9.

5 Síntesis 15

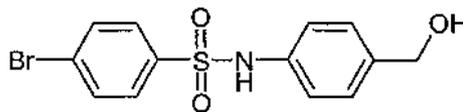
4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447)



10 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-fenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 62,4, 118,1, 118,4, 122,4, 126,8, 128,5, 128,8, 132,2, 137,2, 138,7 y 143,8.

15 Síntesis 16

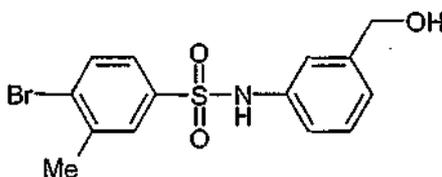
4-bromo-N-(4-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD460)



20 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-fenil sulfonilo y (4-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

25 Síntesis 17

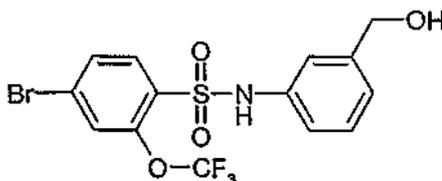
4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-3-metil-bencenosulfonamida (ABD461)



30 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-3'-metil-fenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ^{13}C (CDCl $_3$): δ 23,0, 64,5, 119,7, 120,1, 123,8, 125,9, 129,1, 130,5, 133,1, 136,6, 138,1, 139,5 y 142,5. RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 2,31 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,98 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,07 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) y 7,61 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

35 Síntesis 18

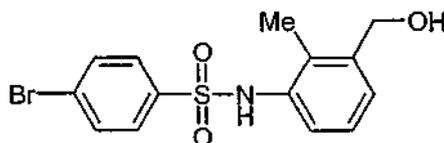
4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida (ABD516)



40 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4'-bromo-2-trifluorometoxi-fenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis 19

4-bromo-N-(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD524)

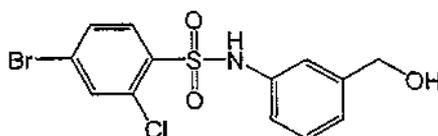


5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromo-fenil sulfonilo y (3-amino-2-metil-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

10 Síntesis 20

4-bromo-2-cloro-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD538)

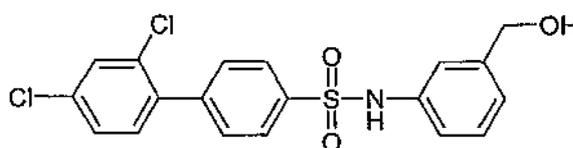


15

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromo-2-cloro-fenil sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

20 Síntesis 21

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-sulfónico (ABD455)

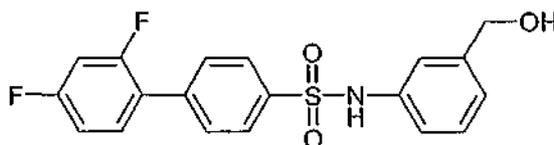


25 Método C: Se disolvió 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) (1 g) en una mezcla de tolueno (15 ml) y etanol (15 ml). Se añadió ácido 2,4-dicloro-fenil borónico (1 g) seguido de Na_2CO_3 2 M (15 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de N_2 y se añadió $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0,15 g). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas en atmósfera de N_2 . El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de NaCl. Tras el secado (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna y se recrystalizó en acetato de etilo y éter de petróleo para dar el compuesto del título. RMN ^{13}C (DMSO-d_6): δ 64,7, 120,0, 120,6, 123,9, 127,1, 127,5, 129,6, 130,0, 130,1, 131,9, 133,0, 134,9, 136,6, 137,1, 138,5, 142,5 y 143,0. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 4,39 (2H, s), 5,20 (1H, s), 6,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,86 (2H, d, $J = 7,9$ Hz) y 10,40 (1H, s).

35

Síntesis 22

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD456)

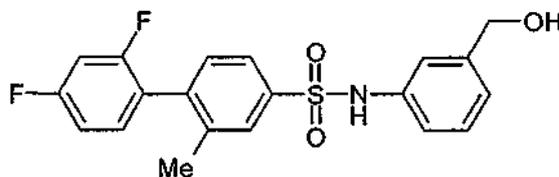


40

45 Usando un método análogo al Método C con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 2,4-difluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 64,7, 104,6 (t, $J = 25,4$ Hz), 112,0 (d, $J = 19,5$ Hz), 119,9, 120,4, 123,7 (m), 123,8, 127,5, 129,5, 129,6, 131,5 (dd, $J = 25,2, 3,9$ Hz), 136,7, 138,2, 139,8, 142,5, 159,7 (dd, $J = 249,0, 11,7$ Hz) y 162,9 (dd, $J = 249,0, 11,7$ Hz). RMN ^1H (CDCl_3): δ 4,60 (2H, s), 6,94 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,2$ Hz) y 7,83 (2H, d, $J = 7,6$ Hz).

Síntesis 23

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-2-metil-bifenil-4-sulfónico (ABD465)



5

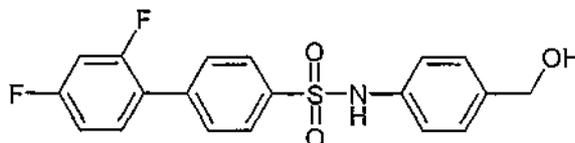
Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-3-metil-bencenosulfonamida (ABD461) y ácido 2,4-difluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 23,0, 64,6, 104,2 (t, J = 26,5 Hz), 111,6 (dd, J = 21,5, 2,9 Hz), 119,8, 120,1, 123,6, 123,8, 124,4, 128,6, 129,5, 130,9, 131,8 (m), 136,6, 138,4, 138,6, 139,8, 142,4, 159,4 (dd, J = 250,0, 12,7 Hz) y 162,9 (1H, dd, J = 250,0, 12,7 Hz). RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,11 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,90 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 25,0, 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,3 Hz) y 7,70 (2H, m).

10

Síntesis 24

15

(4-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD466)

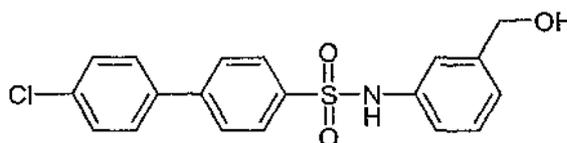


20

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(4-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD460) y ácido 2,4-difluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,63 (2H, s), 6,52 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,26 (1H, m), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,6 Hz) y 7,81 (2H, d, J = 7,3 Hz).

25 Síntesis 25

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-sulfónico (ABD510)



30

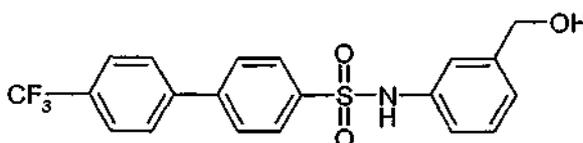
Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-cloro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,5, 117,8, 118,0, 122,1, 122,2, 127,2, 127,4, 129,1, 129,3, 133,6, 137,1, 137,6, 138,8, 142,9 y 143,9. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,38 (2H, s), 5,22 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13 (2H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (4H, m) y 10,38 (1H, s).

35

Síntesis 26

40

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-sulfónico (ABD512)



Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,5, 117,8, 118,0, 122,0, 125,8, 127,4, 127,6, 128,0, 128,6, 129,1, 137,6, 139,4, 142,3, 142,7 y 143,9.

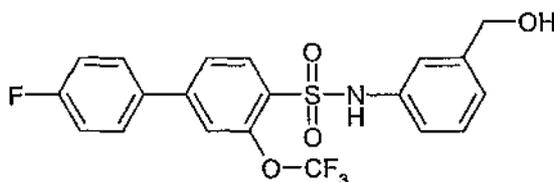
45

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,22 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,16 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (6H, m), 10,42 (1H, s a).

Síntesis 27

5

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-fluoro-3-trifluorometoxi-bifenil-4-sulfónico (ABD523)



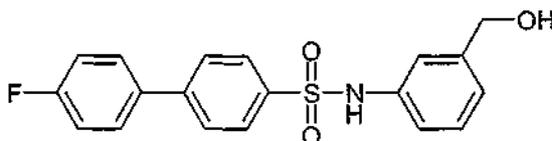
10 Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida (ABD516) y ácido 4-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,6, 115,9, 117,7, 119,3, 122,1, 125,5, 128,9, 129,5, 129,9, 130,6, 131,5, 133,4, 137,1, 143,9, 145,6, 145,7 y 162,9 (1H, d, J = 247,1 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,22 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,98 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,12 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 7,80 (2H, m), 8,02 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 10,64 (1H, s a).

15

Síntesis 28

20

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD525)



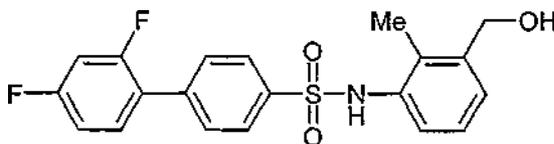
25

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,22 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (4H, m) y 10,38 (1H, s a).

Síntesis 29

30

(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD527)



35

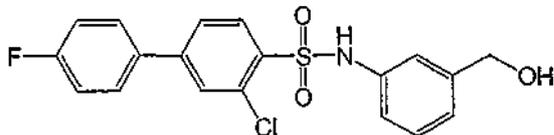
Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-2-metilfenil)-bencenosulfonamida (ABD524) y ácido 2,4-difluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 12,7, 61,3, 104,5 (t, J = 25,4 Hz), 112,4 (d, J = 19,5 Hz), 121,7, 125,3, 125,5, 127,0, 129,4, 129,7, 131,5 (dd, J = 25,2, 3,9 Hz), 132,5, 134,4, 138,3, 139,9, 141,7, 159,7 (dd, J = 249,0, 11,7 Hz) y 162,9 (dd, J = 249,0, 11,7 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,96 (3H, s), 4,38 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,05 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,22 (2H, m), 7,42 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,71 (5H, m) y 9,65 (1H, s).

40

Síntesis 30

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-difluoro-3-clorobifenil-4-sulfónico (ABD551)

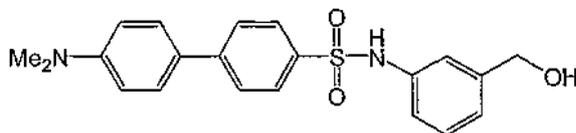
5



Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-2-cloro-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD538) y ácido 4-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,21 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, m), 7,31 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,79 (3H, m), 7,91 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz) y 10,67 (1H, s).

Síntesis 31

15 (3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-dimetilaminobifenil-4-sulfónico (ABD559)

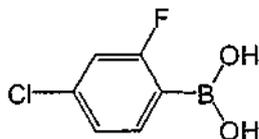


Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-dimetilamino-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,93 (6H, s), 4,39 (2H, s), 5,20 (1H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (4H, m) y 10,26 (1H, s).

Síntesis 32

25

Ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico



30 Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno (5 g) en THF anhidro (50 ml). Se añadieron virutas de Mg en exceso (recién secadas en un horno) y la mezcla se agitó suavemente en atmósfera de nitrógeno, hasta que se inició una reacción automantenida. La reacción se mantuvo a reflujo durante 10 min más, y después se mantuvo en ebullición suavemente con calentamiento externo durante otros 10 min. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, dando una solución de Grignard de aproximadamente 0,5 M.

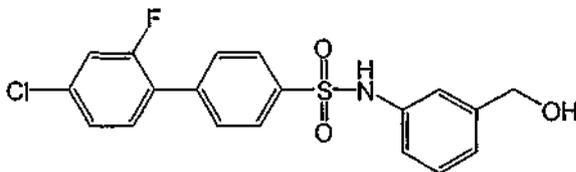
35

La solución se transfirió a un vaso separado, se añadieron 20 ml más de THF y se situó en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de etanol / CO₂ hasta por debajo de -40° C y se añadió borato de triisopropilo (14 ml) mediante una jeringa. La mezcla se dejó templar lentamente hasta 0° C y se agitó después en un baño de hielo durante una hora más. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat., se extrajo con éter y la fase orgánica se lavó con HCl al 10 % y se secó (Na₂SO₄). La evaporación dio un sólido amarillo ceroso. La purificación mediante cromatografía en columna dio el compuesto del título en forma de un sólido ceroso. El sólido se disolvió en éter y se recrystalizó con la adición de éter de petróleo y evaporación lenta del éter. Una cristalización adicional mediante este método dio el producto puro en forma de un polvo blanco esponjoso.

40

Síntesis 33

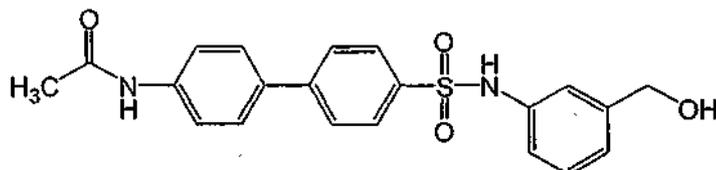
(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-sulfónico (ABD575)



Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-cloro-2-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,5, 116,9, 117,7, 118,0, 122,1, 125,3, 125,7 (d, J = 12,7 Hz), 127,0, 128,8, 129,6, 132,1, 134,1 (d, J = 10,8 Hz), 137,5, 138,3, 139,3, 143,9 y 158,9 (d, J = 250,1 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,20 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 10,40 (1H, s a).

Síntesis 34

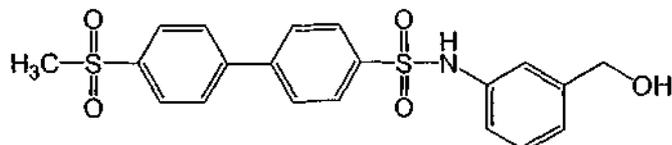
10 (3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-acetamidobifenil-4-sulfónico (ABD576)



15 Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-acetamido-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 24,1, 62,5, 117,8, 119,4, 122,0, 126,9, 127,4, 127,5, 127,7, 128,8, 132,5, 137,7, 137,8, 139,9, 143,8, 143,8 y 168,6. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,06 (3H, s), 4,38 (2H, m), 5,18 (1H, m), 6,95 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,14 (1H, m), 7,67 (4H, m), 7,81 (4H, m), 10,09 (1H, s) y 10,35 (1H, s).

20 Síntesis 35

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-metanosulfonilbifenil-4-sulfónico (ABD577)

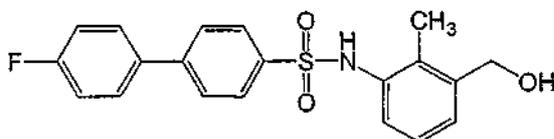


25 Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-metanosulfonil-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 43,5, 62,5, 117,9, 118,2, 122,1, 127,5, 127,9, 128,3, 128,8, 129,2, 137,5, 139,6, 140,6, 142,5, 143,2, y 143,9. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 3,27 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,21 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,90 - 8,04 (8H, m) y 10,42 (1H, s).

30

Síntesis 36

35 (3-hidroximetil-2-metilfenil)-amida del ácido 4'-fluorobifenil-4-sulfónico (ABD578)

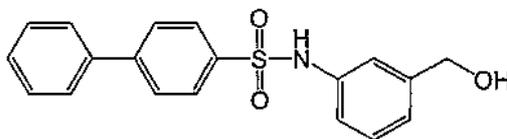


40 Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-2-metil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD524) y ácido 4-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 12,8, 61,3, 116,0, 116,4, 125,4, 125,5, 127,3, 127,5, 129,2, 132,6, 134,5, 134,8 (d, J = 2,9 Hz), 139,3, 141,7, 142,9 y 162,4 (d, J = 246,1 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,99 (3H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,10 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,06 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,33 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,78 (2H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 9,63 (1H, s).

45

Síntesis 37

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido bifeníl-4-sulfónico (ABD579)



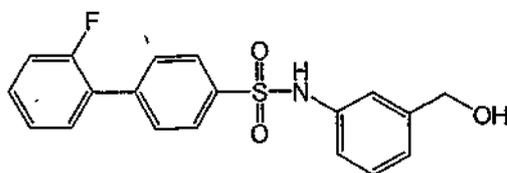
5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de bifeníl-sulfonilo y (3-amino-fenil)-metanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 4,40 (2H, s), 5,20 (1H, s a), 6,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,02 (1H, s, $J = 8,2$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,46 (3H, m), 7,69 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,85 (4H, s) y 10,36 (1H, s).

10

Síntesis 38

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2'-fluoro-bifeníl-4-sulfónico (ABD588)



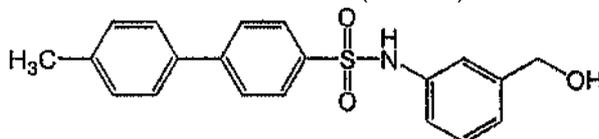
15

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 2-fluoro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 62,6, 116,3, 117,6, 117,9, 122,1, 125,3, 126,6 (d, $J = 12,7$ Hz), 127,2, 129,0, 129,6, 129,8, 130,7, 137,6, 139,0, 139,4, 143,9 y 159,0 (d, $J = 247,1$ Hz). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 4,40 (1H, s), 5,21 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,18 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44 (1H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,88 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), y 10,40 (1H, s a).

20

Síntesis 39

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 4'-metil-bifeníl-4-sulfónico (ABD589)



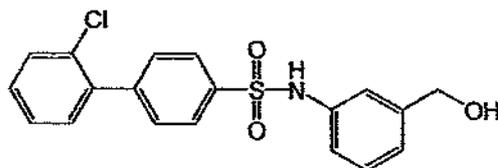
25

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 4-metil-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,33 (3H, s), 4,39 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,22 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (2H, m), 7,28 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,82 (4H, m) y 10,36 (1H, s)

30

Síntesis 40

(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2'-cloro-bifeníl-4-sulfónico (ABD601)



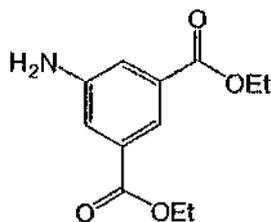
40

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (ABD447) y ácido 2-cloro-fenil borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ^{13}C (CDCl $_3$): δ 64,6, 120,0, 120,5, 123,8, 127,0, 127,1, 129,5, 130,2, 131,2, 132,2, 136,8, 138,1, 138,6, 142,4 y 144,1

45

Síntesis de referencia 41

5-amino-isoftalato de dietilo (ABD539)



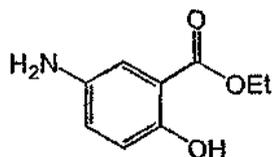
5

Método D: Se suspendió ácido 5-aminoisoftálico (5 g) en etanol (100 ml) y se añadió H₂SO₄ conc. (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas y el etanol se evaporó al vacío. Se añadió agua al residuo y la solución se neutralizó con solución de NaHCO₃. Se recogió el precipitado, se lavó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se evaporó parcialmente y la adición de éter de petróleo dio el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

10

Síntesis de referencia 42

15 5-amino-2-hidroxibenzoato de etilo (ABD541)

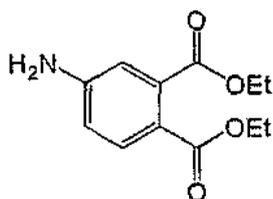


Usando un método análogo al Método B, con ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido.

20

Síntesis de referencia 43

4-aminofthalato de dimetilo (ABD546)

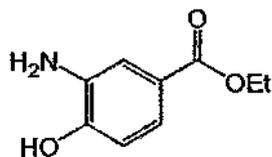


25

Usando un método análogo al Método D, con ácido 4-aminofthalico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido tras una purificación mediante cromatografía en columna.

Síntesis de referencia 44

5-amino-4-hidroxibenzoato de etilo (ABD552)

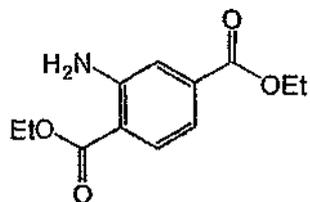


35

Usando un método análogo al Método B, con ácido 5-amino-4-hidroxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón que solidificó tras reposo.

Síntesis de referencia 45

2-aminotereftalato de dietilo (ABD557)



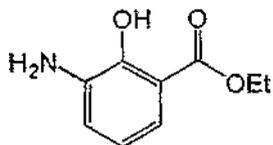
5

Usando un método análogo al Método D, con ácido 4-aminoftálico, se obtuvo el compuesto del título, tras una purificación mediante cromatografía en columna, en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,1, 60,3, 60,9, 112,0, 114,4, 117,6, 131,1, 134,4, 151,1, 165,4 y 166,9.

10

Síntesis de referencia 46

3-amino-4-hidroxibenzoato de etilo (ABD558)



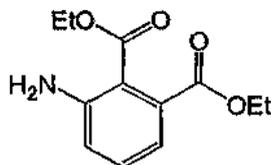
15

Usando un método análogo al Método D, con ácido 3-amino-2-hidroxibenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón que solidificó tras reposo.

Síntesis de referencia 47

20

3-aminoftalato de dietilo (ABD560)

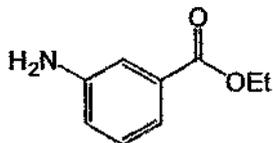


25

Usando un método análogo al Método D, con ácido 4-aminoftálico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo.

Síntesis de referencia 48

3-aminobenzoato de etilo (ABD608)

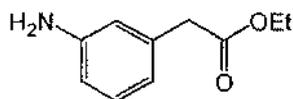


30

Usando un método análogo al Método D, con ácido 3-aminobenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido.

Síntesis de referencia 49

3-aminobenzoato de etilo (ABD614)

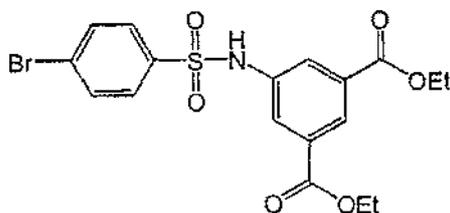


40

Usando un método análogo al Método D, con ácido 3-aminofenil acético, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón pálido.

Síntesis de referencia 50

5-(4-bromofenilsulfonamido)isofталato de dimetilo (ABD542)

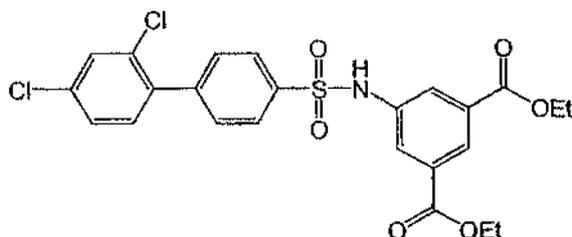


5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromofenil sulfonilo y 5-amino-isofталato de dietilo (ABD539), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino.

10 Síntesis de referencia 51

5-(2',4'-diclororobifenil-4-il sulfonamido)isofталato de dietilo (ABD543)



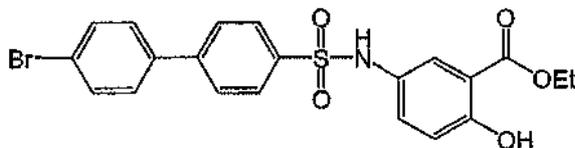
15

Usando un método análogo al Método C, con 5-(4-bromofenilsulfonamido)isofталato de dietilo (ABD542) y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,3, 61,9, 125,8, 127,0, 127,2, 127,5, 130,0, 130,3, 131,8, 132,2, 133,0, 135,0, 137,0, 137,5, 138,2, 143,4 y 165,3. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,39 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,41 (4H, c, J = 7,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,47 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (2H, s) y 8,41 (1H, s).

20

Síntesis de referencia 52

5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo (ABD544)



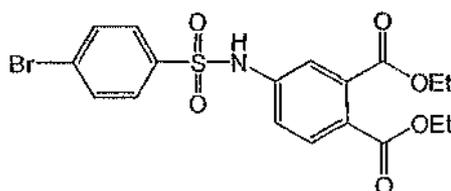
25

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 5-amino-2-hidroxi-benzoato de etilo (ABD541), se obtuvo el compuesto del título en forma de agujas de color rosa oscuro. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 13,8, 61,6, 113,2, 118,3, 122,2, 123,3, 126,8, 127,3, 128,6, 129,0, 130,2, 132,0, 137,2, 138,1, 143,0, 157,4 y 168,1. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,33 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz) y 10,80 (1H, s)

30

35 Síntesis de referencia 53

4-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD548)

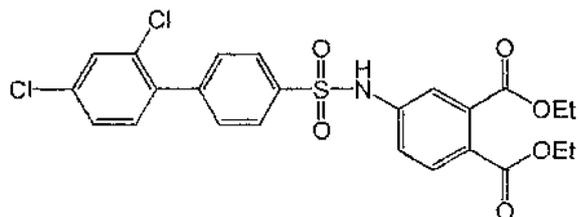


40

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromofenil sulfonilo y 4-amino-isoftalato de dietilo (ABD546), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,0, 14,1, 61,8, 62,2, 119,7, 121,1, 127,3, 128,7, 130,9, 132,6, 134,6, 137,7, 139,5, 166,5 y 167,7. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,32 (6H, t, J = 7,0 Hz), 4,31 (4H, c, J = 7,0 Hz), 7,31 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,5 Hz) y 8,02 (1H, s)

Síntesis de referencia 54

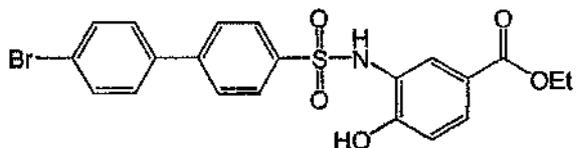
4-(2',4'-diclorobifenil-4-il-sulfonamido)ftalato de dietilo (ABD549)



Usando un método análogo al Método C, con 4-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD548) y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,0, 14,1, 61,7, 62,0, 119,5, 120,9, 127,0, 127,1, 127,5, 130,0, 130,4, 130,9, 131,9, 133,0, 134,7, 134,9, 137,0, 138,2, 139,9, 143,4, 166,5 y 167,6.

Síntesis de referencia 55

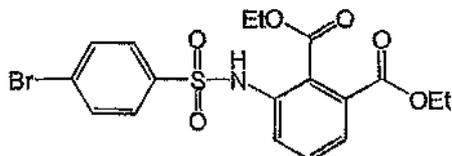
5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-4-hidroxibenzoato de etilo (ABD553)



Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 5-amino-4-hidroxi-benzoato de etilo (ABD552), se obtuvo el compuesto del título en forma de agujas de color rosa oscuro. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,2, 60,3, 115,8, 116,1, 120,6, 122,2, 124,1, 127,0, 127,3, 127,6, 129,3, 132,0, 137,5, 139,7, 142,7, 155,2 y 165,2. RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,67 - 7,82 (9H, m) y 10,15 (1H, s).

Síntesis de referencia 56

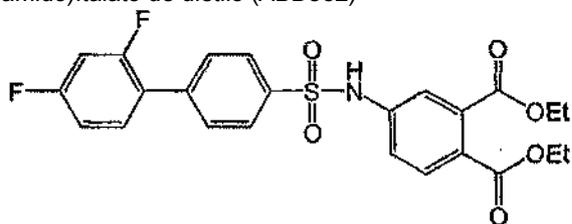
4-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD561)



Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromofenil sulfonilo y 4-aminoftalato de dietilo (ABD560), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido naranja cristalino.

Síntesis de referencia 57

4-(2',4'-difluorobifenil-4-il-sulfonamido)ftalato de dietilo (ABD562)

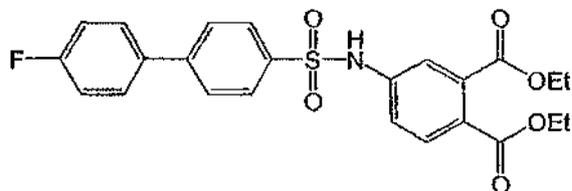


Usando un método análogo al Método C, con 4-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD548) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

Síntesis de referencia 58

5

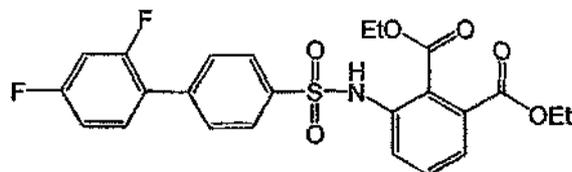
4-(4'-fluorobifenil-4-il-sulfonamido)ftalato de dietilo (ABD566)



10 Usando un método análogo al Método C, con 4-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD548) y ácido 4-fluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón.

Síntesis de referencia 59

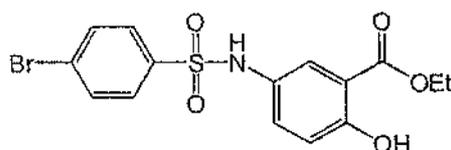
15 4-(4'-fluorobifenil-4-il-sulfonamido)ftalato de dietilo (ABD567)



20 Usando un método análogo al Método C, con 3-(4-bromofenilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD561) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos.

Síntesis de referencia 60

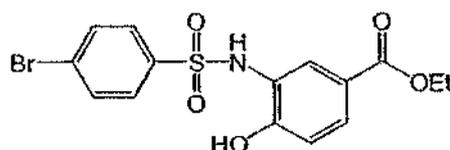
25 5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo (ABD572)



30 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 5-amino-2-hidroxi-benzoato de etilo (ABD541), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo lila.

Síntesis de referencia 61

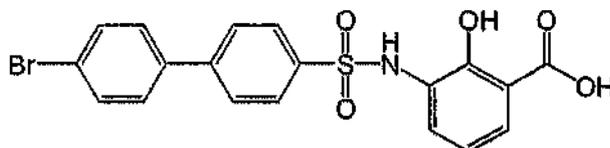
35 5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-2-hidroxibenzoato de etilo (ABD573)



40 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 5-amino-4-hidroxi-benzoato de etilo (ABD552), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido.

Síntesis de referencia 62

3-(4'-bromobifenil-4-ilsulfonamido)-2-hidroxi benzoato (ABD583)

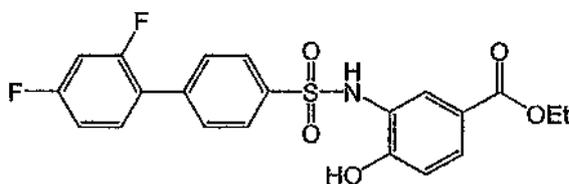


5

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y ácido 3-amino-2-hidroxi benzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo gris impuro.

10 Síntesis de referencia 63

3-(2',4'-difluorobifenil-4-il sulfonamido)-4-hidroxi benzoato de etilo (ABD584)



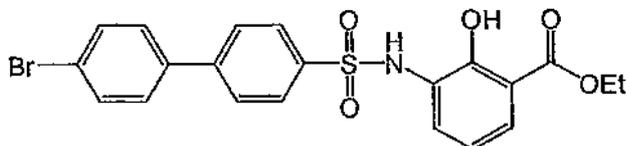
15

Usando un método análogo al Método C, con 5-(4-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-4-hidroxi benzoato de etilo (ABD573) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido.

20 Síntesis de referencia 64

20

3-(2',4'-difluorobifenil-4-il sulfonamido)-4-hidroxi benzoato de etilo (ABD586)



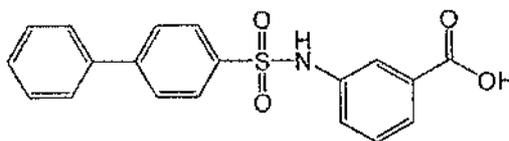
25

Usando un método análogo al Método D, con 3-(4'-bromobifenil-4-ilsulfonamido)-2-hidroxi benzoato (ABD583), se obtuvo el compuesto del título, tras purificaciones repetidas mediante cromatografía en columna, en forma de un sólido blanco cristalino.

30 Síntesis de referencia 65

30

Ácido 3-(bifenil-4-ilsulfonamido)benzoico (ABD590)

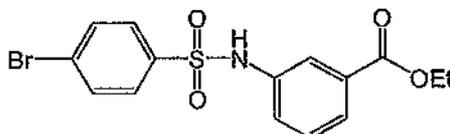


35

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de bifenil sulfonilo y ácido 3-aminobenzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco cristalino.

40 Síntesis de referencia 66

3-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo (ABD611)

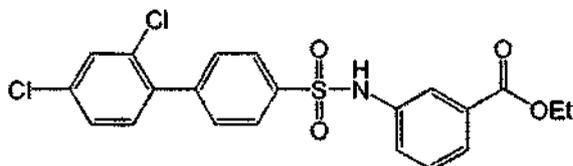


Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 3-amino-benzoato de etilo (ABD608), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis de referencia 67

5

3-(2',4'-diclorobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (ABD612)



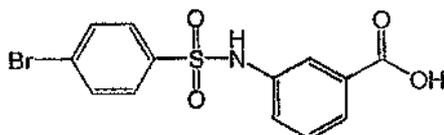
10 Usando un método análogo al Método C, con 5-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo (ABD611) y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,1, 61,0, 120,3, 124,5, 125,2, 126,5, 126,9, 127,8, 129,9, 130,2, 130,8, 132,2, 133,1, 133,8, 137,1, 138,1, 138,9, 142,0 y 165,1. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,27 (3H, t, J = 7,3 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J = 8,2, 1,9 Hz), 7,60 (1H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,74 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), y 10,70 (1H, s).

15

Síntesis de referencia 68

20

Ácido 3-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)benzoico (ABD613)



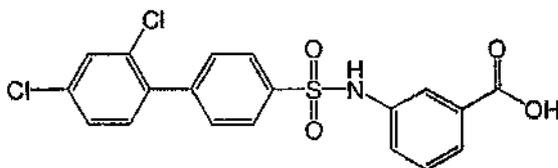
25

Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y ácido 3-amino-benzoico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 120,8, 124,3, 125,4, 127,1, 128,7, 129,6, 131,8, 132,5, 137,7, 138,4 y 166,7. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,32 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,68 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 10,64 (1H, s) y 13,02 (1H, s a).

Síntesis de referencia 69

30

Ácido 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoico (ABD615)



35

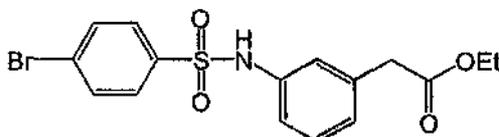
Se disolvió 3-(2',4'-diclorobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (ABD612) (0,4 g) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió NaOH 1M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después durante 1 h a 50 °C, etapa en la cual ya se había formado una solución transparente. Se añadió HCl conc. y el precipitado se recogió en forma de un sólido blanco. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se secó con Na₂SO₄. La evaporación dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco, recristalizado en acetato de etilo / éter de petróleo. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 122,4, 124,1, 125,0, 126,3, 126,5, 127,7, 129,6, 130,4, 131,9, 132,2, 132,5, 133,8, 137,1, 137,9, 138,9, 142,0 y 166,8.

40

Síntesis de referencia 70

45

2-(3-(4-bromofenilsulfonamido)fenil)acetato de etilo (ABD616)

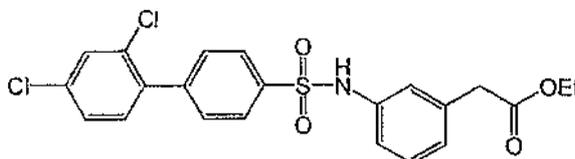


Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromofenil sulfonilo y 2-(3-aminofenil)acetato de etilo (ABD614), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

Síntesis de referencia 71

5

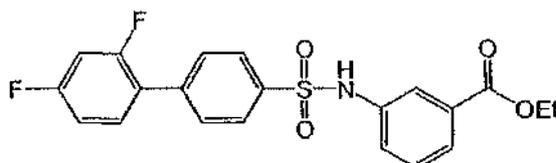
3-(2',4'-diclorobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (ABD617)



10 Usando un método análogo al Método C, con 2-(3-(4-bromofenilsulfonamido)fenil)acetato de etilo (ABD616) y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 14,2, 41,1, 61,1, 120,2, 122,5, 126,4, 127,1, 127,5, 129,5, 130,0, 130,1, 131,9, 133,0, 134,8, 135,5, 136,7, 137,2, 138,5, 142,9 y 171,4.

15 Síntesis de referencia 72

3-(2',4'-difluorobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (ABD620)

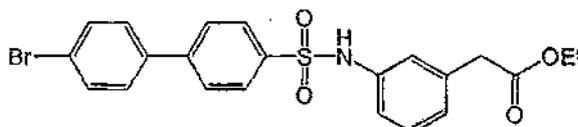


20 Usando un método análogo al Método C, con 5-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo (ABD611) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 14,1, 61,0, 104,9 (m), 112,5 (m), 120,1, 123,0, 124,6, 126,8, 127,2, 129,6, 129,8, 130,9, 132,0, 138,1, 138,6, 138,8, 159,0 (dd, J = 259,0, 12,7 Hz), 162,2 (dd, J = 259,0, 12,7 Hz) y 165,2. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,41 (3H, m), 7,43 (1H, s), 7,59 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, m), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 10,67 (1H, s).

25

Síntesis de referencia 73

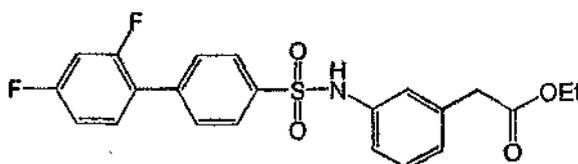
30 2-(3-(4'-bromobifenilsulfonamido)fenil)acetato de etilo (ABD623)



35 Usando un método análogo al Método A, con cloruro de 4-bromobifenil sulfonilo y 2-(3-aminofenil)acetato de etilo (ABD614), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,12 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,54 (2H, s), 4,00 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (4H, m), 7,83 (4H, m) y 10,37 (1H, s a).

40 Síntesis de referencia 74

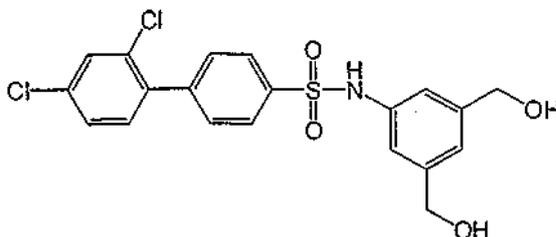
3-(2',4'-difluorobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (IBD626)



45 Usando un método análogo al Método C, con 2-(3-(4-bromofenilsulfonamido)fenil)acetato de etilo (ABD616) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

Síntesis 75

N-(3,5-bis(hidroximetil)fenil)-2',4'-diclorobifenil-4-sulfonamida (ABD545)



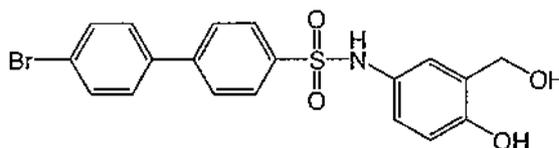
5

Usando un método análogo al Método B, con 5-(2',4'-diclorobifenil-4-il sulfonamido)isofalato de dietilo (ABD543), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,5, 116,2, 120,3, 127,1, 127,7, 128,6, 129,2, 133,6, 137,0, 138,1, 138,2, 138,6, 143,0, 143,3 y 144,3. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,37 (2H, s), 4,39 (2H, s), 5,17 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,91 (1H, s), 7,02 (2H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,85 (4H, s) y 10,32 (1H, s).

10

Síntesis 76

15 4'-bromo-N-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)bifenil)-4-sulfonamida (ABD547)

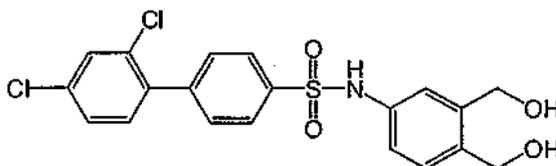


20

Usando un método análogo al Método B, con 5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-2-hidroxi benzoato de etilo (ABD544), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 57,9, 114,6, 121,2, 121,6, 126,8, 127,2, 127,6, 128,5, 128,8, 129,1, 129,4, 138,4, 138,6, 143,9 y 151,4.

Síntesis 77

25 N-(3,4-bis(hidroximetil)fenil)-2',4'-diclorobifenil-4-sulfonamida (ABD550)

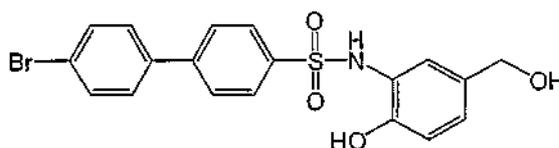


30

Usando un método análogo al Método B, con 4-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD549), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 59,9, 60,0, 117,6, 118,2, 126,9, 127,3, 127,6, 127,8, 129,0, 129,3, 134,8, 136,3, 137,1, 138,3, 138,6, 140,8, 142,8 y 144,2. RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,38 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,43 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,96 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,83 (5H, m) y 10,31 (1H, s).

Síntesis 78

4'-bromo-N-(2-hidroxi-5-(hidroximetil)bifenil)-4-sulfonamida (ABD554)



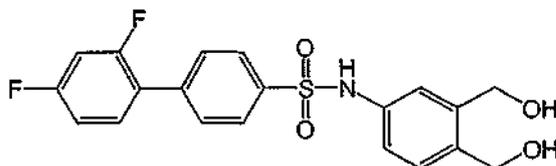
40

Usando un método análogo al Método B, con 5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-4-hidroxi benzoato de etilo (ABD553), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 63,2, 115,7, 115,8, 124,0, 124,3, 125,4, 127,6, 128,1, 129,1, 129,8, 133,8, 139,1, 140,2, 144,5 y 149,7.

45

Síntesis 79

N-(3,4-bis(hidroxi metil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (ABD565)



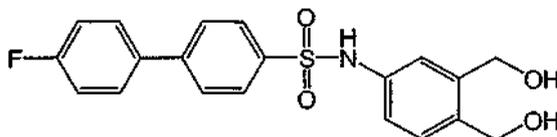
5

Usando un método análogo al Método B, con 4-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD562), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 60,5, 60,6, 105,4 (t, J = 25,0 Hz), 112,9 (d, J = 18 Hz), 116,6, 118,2, 119,0, 127,7, 128,4, 130,2, 132,7 (m), 135,5, 136,9, 139,2, 139,8, 141,5, 159,9 (dd, J = 248,5, 12,2 Hz) y 163,0 (1H, dd, J = 247,0, 12,2 Hz). RMN ¹H (CDCl₃): δ 4,40 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,46 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,00 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,14 (1H, t, J = 5,5 Hz) 7,03 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,71 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,88 (2H, t, J = 8,2) y 10,34 (1H, s)

10

Síntesis 80

N-(3,4-bis(hidroxi metil)fenil)-4'-fluorobifenil-4-sulfonamida (ABD568)



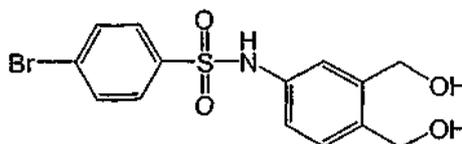
15

Usando un método análogo al Método B, con 4-(4'-fluorobifenil-4-ilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD566), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 60,5, 60,6, 116,7 (d, J = 21,2 Hz), 118,2, 119,0, 128,0, 128,4, 129,8 (m), 135,4, (m), 137,0, 139,2, 141,5, 143,8 y 163,1 (d, J = 244,7).

20

Síntesis 81

N-(3,4-bis(hidroxi metil)fenil)-4-bromofenil-4-sulfonamida (ABD569)



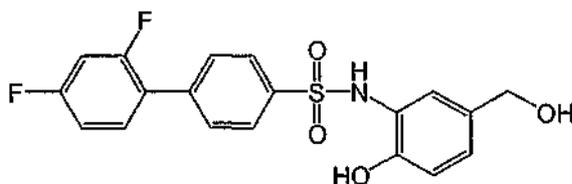
25

Usando un método análogo al Método B, con 4-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)ftalato de dietilo (ABD548), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 59,9, 60,0, 117,7, 118,5, 126,6, 127,7, 129,0, 132,7, 134,8, 136,3, 139,7 y 140,8

30

Síntesis 82

2',4'-difluoro-*N*-(2-hidroxi-5-(hidroxi metil)bifenil)-4-sulfonamida (ABD585)



35

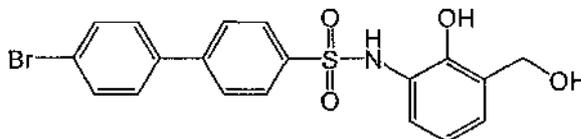
Usando un método análogo al Método B, con 5-(2',4'-difluorobifenil-4-il-sulfonamido)-4-hidroxibenzoato de etilo (ABD584), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 62,6, 105,1, 112,4, 115,2, 116,1, 122,6, 123,4, 124,7, 127,3, 127,4, 129,1, 133,2, 138,1, 140,2, 149,1, 159,9 (dd, J = 248,5, 12,2 Hz) y 163,0 (dd, J = 247,0, 12,2 Hz). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,31 (2H, s), 5,07 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 9,41 (2H, s a).

40

45

Síntesis 83

4'-bromo-N-(2-hidroxi-3-(hidroximetil)bifenil)-4-sulfonamida (ABD587)



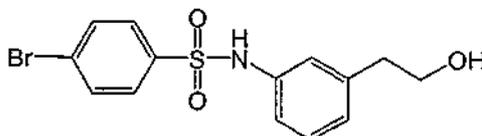
5

Usando un método análogo al Método B, con 5-(4'-bromobifenil-4-il-sulfonamido)-4-hidroxibenzoato de etilo (ABD586), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color marrón pálido. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 58,8, 119,1, 123,0, 124,0, 124,7, 127,0, 127,3, 127,4, 128,4, 129,1, 129,9, 138,4, 139,0, 144,1 y 147,7. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,45 (2H, s), 5,20 (1H, s a), 6,70 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,47 (3H, m), 7,72 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,83 (4H, m) y 9,10 (2H, s a)

10

Síntesis 84

15 4-bromo-N-(3-(2-hidroxietyl)fenil)fenil-4-sulfonamida (ABD624)

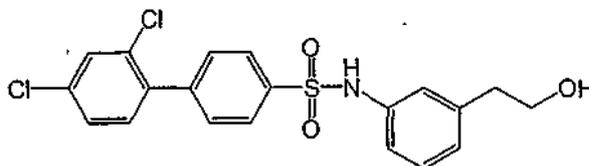


20

Usando un método análogo al Método B, con 2-(3-(4-bromofenilsulfonamido)fenil)acetato de etilo (ABD616), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

Síntesis 85

25 2',4'-dicloro-N-(3-(2-hidroxietyl)fenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD625)



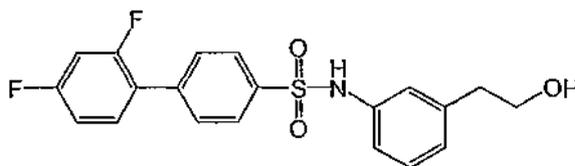
25

Usando un método análogo al Método C, con 4-bromo-N-(3-(2-hidroxietyl)fenil)fenil-4-sulfonamida (ABD624) y ácido 2,4-difluorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 38,8, 63,4, 119,5, 122,2, 126,1, 127,2, 127,5, 129,5, 130,0, 130,2, 131,9, 133,0, 134,8, 136,7, 137,1, 138,4, 140,2 y 142,9. RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,73 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,73 (2H, m), 6,94 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,97 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz) y 7,93 (1H, s).

30

Síntesis 86

35 2',4'-difluoro-N-(3-(2-hidroxietyl)fenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD628)



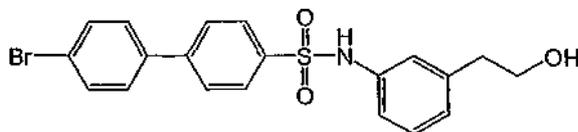
Usando un método análogo al Método B, con 3-(2',4'-difluorobifenil-4-il-sulfonamido)benzoato de etilo (ABD626), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 38,8, 63,3, 104,6 (t, J = 26,4 Hz), 112,0 (dd, J = 20,5, 2,9 Hz), 116,0 (d, J = 6,9 Hz), 119,2 (d, J = 8,9 Hz), 121,9 (d, J = 5,9 Hz), 123,3 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 125,9, 127,5 (d, J = 4,9 Hz), 127,9, 129,0 (d, J = 7,8 Hz), 129,4, 131,5 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 135,1, 136,8 (d, J = 4,9 Hz), 137,6, 138,2, 139,6, 140,2, 144,6, 159,6 (dd, J = 252,0, 11,7 Hz) y 163,0 (dd, J = 252,0, 11,7 Hz). RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,71 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,72 (2H, m), 6,88 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,47 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 7,0 Hz) y 8,15 (1H, s).

40

45

Síntesis 87

4'-bromo-N-(3-(2-hidroxietil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD630)



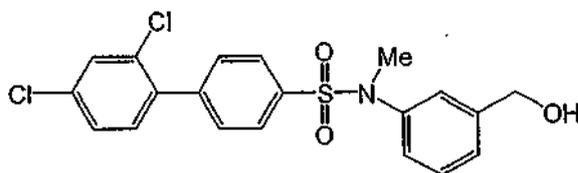
5

Usando un método análogo al Método B, con 3-(4'-bromobifenil-4-il sulfonamido)benzoato de etilo (ABD623), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹³C (DMSO-d₆): δ 38,7, 62,0, 117,5, 120,4, 122,3, 124,7, 127,3, 127,6, 128,9, 129,3, 132,2, 137,5, 137,5, 138,7, 140,7 y 143,0. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,45 (2H, m), 4,66 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,64 (4H, m), 7,82 (4H, m) y 10,57 (1H, s a).

10

Síntesis 88

15 2',4'-dicloro-N-(3-(hidroximetil)fenil)-N-metilbifenil-4-sulfonamida (ABD600)



20

Se disolvió (3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-diclorobifenil-4-sulfónico (ABD455) (0,4 g) en DMF (20 ml). Se añadió K₂CO₃ (1 g) seguido de yoduro de metilo (1 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 3 h, se vertió en agua y se extrajo con éter. Tras el secado (Na₂SO₄), el disolvente se eliminó parcialmente al vacío y se añadió éter de petróleo para inducir la cristalización, y el producto se recogió en forma de cristales blancos. RMN ¹³C (CDCl₃): δ 38,4, 64,7, 125,3, 125,7, 126,0, 127,5, 127,7, 129,2, 129,8, 130,1, 131,9, 133,1, 134,9, 135,8, 137,2, 141,6, 142,0 y 142,8. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,22 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,30 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, m) y 7,60 (2H, d, J = 8,2 Hz)

25

Métodos biológicos

30

La identificación sistemática inicial de compuestos candidato se efectuó usando el ensayo de viabilidad en cultivos de la línea celular de macrófagos J774, que se había usado anteriormente como sistema modelo para la supervivencia de los osteoclastos (véase, por ejemplo, Luckman et al., 1998). Los ensayos se basan en la supervivencia de la línea celular de macrófagos J774; los macrófagos están estrechamente relacionados con los osteoclastos.

35

Ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar

40

Se dispusieron en placas células J774 a 10⁴ células por pocillo en 100 µl de αMEM (Medio de Eagle α Modificado) en placas de 96 pocillos y se hicieron crecer durante la noche. Al día siguiente, se añadieron a los cultivos los compuestos de ensayo y se continuaron los cultivos durante otras 72 horas. Al final del periodo de cultivo, se determinó la supervivencia de las células usando el ensayo del azul de Alamar, tal y como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Nociari et al., 1998).

45

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

50

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

55

En resumen, se añadió azul de Alamar (Biosource International) sin diluir a cada pocillo (1:10 v/v, 10 µl). La placa se incubó 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 elevada indicaba células con viabilidad normal, y una lectura baja indicaba células que habían sido dañadas y que ya

no proliferaban normalmente. Los controles daban una lectura de fluorescencia elevada, indicando un gran número de células vivas sanas. Un potente compuesto de ensayo daba una lectura de fluorescencia baja. Los resultados promedio para cada compuesto de ensayo (n = 5) se expresaron como un porcentaje (%) del valor control promedio.

5 Adición de los compuestos. Todos los compuestos estudiados se prepararon en forma de soluciones 100 mM en DMSO. Estas soluciones madre se diluyeron después 1000-10000 veces en medio de cultivo (αMEM). A partir de estas soluciones 100 μM o 10 μM, se añadieron cantidades convenientes (3-33 μl) directamente a los pocillos a fin de dar la concentración final deseada de compuesto.

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

Cultivo de las células y análisis de la señalización celular

15 Se extrajeron células de médula ósea mediante lavado abundante de los huesos largos de ratones de 3-5 meses de edad, y se cultivaron en placas de cultivo de tejidos de 10 cm durante tres días en α-MEM complementado con un 10 % de SFB, antibióticos, y FEC-M de ratón recombinante (100 ng/ml). A continuación, se recogieron las células mediante tripsinización, y se volvieron a sembrar en placas de 6 pocillos (3 x 10⁵ células por pocillo) y se cultivaron en un medio tal y como se ha descrito anteriormente durante 2 días más. Después, las células se privaron de suero y se pretrataron con los compuestos de ensayo durante 1 hora, seguido de una estimulación de 5 minutos con TNFα. Tras la estimulación, las células se lavaron en PBS y se homogeneizaron en tampón de lisis que contenía PBS; 0,1 % (p/v) de dodecil sulfato sódico (SDS), 0,5 % (p/v) de desoxicolato de sodio, y 2 % (v/v) de cóctel de inhibidores de proteasas. Los lisados celulares se centrifugaron a 12.000 g durante 10 minutos a 4 °C, y el sobrenadante se recogió y se determinó la concentración de proteína usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad. Se hicieron correr alícuotas del lisado celular que contenían 50 μg de proteína por calle sobre un gel de acrilamida al 10 % desnaturalizado y se transfirieron a una membrana de nailon. Las membranas se lavaron en solución salina tamponada con Tris (TBS) y se incubaron durante la noche a 4 °C con los anticuerpos primarios relevantes (fosfo-IκB y fosfo-p42/44 Erk, Cell Signalling Technology, dilución 1:1000). Las membranas se lavaron en TBS, se incubaron con los anticuerpos secundarios apropiados conjugados con la HRP, se lavaron en TBS de nuevo, y se visualizaron las bandas usando un sustrato de quimioluminiscencia (Amersham, GB) sobre un sistema de formación de imágenes de gel.

Estudios in vivo

35 Artritis inducida por colágeno

Se indujo una artritis inducida por colágeno (AIC) en ratones machos DBA/1 de 8 semanas de edad, mediante inyección intradérmica en la base de la cola de 100 μl de colágeno de pollo de tipo II (2 mg/ml) suspendido en adyuvante de Freund complementado con 2 mg/ml de *M. Tuberculosis* inactivado. Esto condujo a una inflamación de las articulaciones en más del 80 % de los animales en un periodo de 4 semanas. El tratamiento con ABD455 (10 mg/kg/día, i.p., suministrado en aceite de maíz) se inició cuando se hizo evidente la inflamación en los primeros animales (en este experimento 15 días después de la inyección), y el experimento terminó 3 semanas más tarde. Los animales recibieron una puntuación según la inflamación de las articulaciones al menos 3 veces por semana usando el sistema de puntuación mostrado en la tabla siguiente. Para cada animal se sumaron las puntuaciones para las cuatro articulaciones (puntuación máxima = 12).

Tabla 1 Criterios de puntuación	
Puntuación	Criterios
0	Normal
1	Inflamación leve, limitada a dedos individuales, independientemente del número de dedos afectados.
2	Rojez moderada e hinchazón del tobillo o la muñeca
3	Rojez intensa e hinchazón de toda la pata incluyendo los dedos

Estudios farmacocinéticos

50 Se estudiaron la absorción y la estabilidad metabólica usando un ensayo de farmacocinética *in vivo*. Los niveles de fármaco se determinaron usando HPLC/UV.

Tras privarles de comida durante la noche, se administró a ratas Wistar macho (250 g) a través de una sonda un bolo de 500 μl de una solución del compuesto de ensayo en aceite de maíz (5 mg/ml). Se tomaron muestras de sangre

(1 ml, sangre entera) a diversos intervalos de tiempo y se recogió el suero tras la centrifugación. Las muestras se congelaron hasta que se requirieron para el análisis.

5 Se añadió acetato de etilo (4 ml) al suero descongelado y las muestras se mezclaron durante 20 minutos. Tras la centrifugación, se recogió la capa de acetato de etilo y se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se reconstituyó en la fase móvil y se inyectaron 20 µl en el cromatograma.

10 Se prepararon curvas de calibración estándar para cada compuesto de ensayo y eran lineales en el intervalo de 1 ng/ml a 250 ng/ml.

Condiciones cromatográficas:

Columna: HIRPB C18 (150 x 4,6 mm).
 Fase móvil: 60 % de acetato de amonio 25 mM, pH 4; 40 % de acetonitrilo.
 Velocidad de flujo: 1 ml/minuto
 Detección: Picos detectados mediante absorción UV a λ_{max} en el intervalo de 240-275 nm

Datos biológicos

15 Estudio biológico 1

20 La actividad biológica de los compuestos AAABFS se puede comparar para una serie de derivados relacionados usando los ensayos descritos previamente. Por ejemplo, se determinaron los valores de Cl_{50} para diversos compuestos AAABFS usando el ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar descrito anteriormente. Los resultados se recogen en la tabla siguiente.

Tabla 1				
Datos del ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar				
Compuesto	(Q ¹) _n	(Q ²) _m	(Q ³) _p	Cl ₅₀ (µM)
ABD446	4-bromo	-	-	2,5 ± 1
ABD455	2,4-dicloro	-	-	0,5 ± 0,2
ABD456	2,4-difluoro	-	-	0,25 ± 0,1
ABD465	2,4-difluoro	2-metilo	-	0,1 ± 0,05
ABD499	4-bromo	-	2-metilo	10 ± 3
ABD500	4-bromo	-	6-metilo	0,20 ± 0,1
ABD512	4-trifluorometilo	-	-	2,0 ± 0,5
ABD514	2-nitro	-	-	> 4
ABD515	4-bromo-2-fluoro	-	-	0,2 ± 0,05
ABD520	4-bromo	-	4-cloro	7 ± 3
ABD523	4-fluoro	3-trifluorometoxi	-	1,5 ± 0,5
ABD525	4-fluoro	-	-	4,5 ± 1
ABD527	2,4-difluoro	-	6-metilo	0,1 ± 0,05
ABD528	4-bromo	-	6-cloro	6 ± 3

ABD529	4-bromo	-	2-metoxi	1,5 ± 0,5
ABD530	4-bromo	-	2-cloro	3 ± 1,5
ABD545	2,4-dicloro	-	3-hidroximetilo	2,5 ± 0,5
ABD547	4-bromo	-	4-hidroxi	2,5 ± 0,5
ABD550	2,4-dicloro	-	4-hidroximetilo	1,2 ± 0,5
ABD551	4-fluoro	3-cloro	-	1,2 ± 0,5
ABD554	4-bromo	-	2-hidroxi	1 ± 0,5
ABD559	4-dimetilamino	-	-	> 4
ABD565	2,4-difluoro	-	4-hidroximetilo	0,15 ± 0,1
ABD568	4-fluoro	-	4-hidroximetilo	1 ± 0,5
ABD575	4-cloro, 2-fluoro	-	-	0,4 ± 0,25
ABD576	4-acetamido	-	-	> 4
ABD577	4-metanosulfonilo	-	-	> 4
ABD578	4-fluoro	-	6-metilo	0,7 ± 0,25
ABD579	-	-	-	> 4
ABD585	2,4-difluoro	-	2-hidroxi	0,2 ± 0,1
ABD587	4-bromo	-	6-hidroxi	> 4
ABD588	2-fluoro	-	-	1 ± 0,5
ABD589	4-metilo	-	-	1 ± 0,5

Estos datos demuestran también que es posible conseguir un aumento sustancial de la potencia mediante (a) la adición de sustituyentes hidrófobos, aceptores de electrones en las posiciones 2 y 4 del anillo A; (b) la adición de determinados sustituyentes hidrófobos en el anillo B; y/o (c) la adición de determinados sustituyentes del anillo C.

5

Estudio biológico 2

Se puede comparar la actividad biológica de los compuestos AAABFS en los que se ha variado la posición y la longitud de cadena de los grupos hidroxialquilo, usando los ensayos descritos previamente. Por ejemplo, se determinaron los valores de Cl_{50} para diversas 4-bromo-bifenil hidroxialquil-fenil sulfonamidas usando el ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar descrito anteriormente. Los resultados se recogen en la tabla siguiente.

10

Tabla 2		
Datos del ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con azul de Alamar		
Compuesto	Q	Cl_{50} (μM)
ABD445	4-CH ₂ OH	3,5 ± 1
ABD446	3-CH ₂ OH	2,5 ± 1
ABD451	4-CH ₂ CH ₂ OH	4,5 ± 1

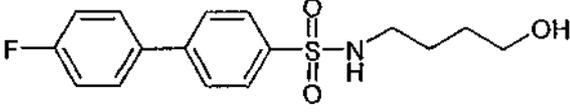
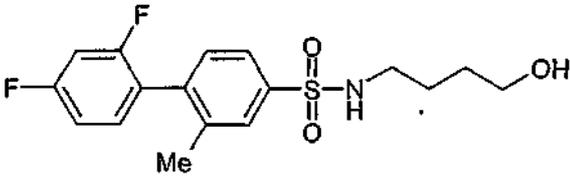
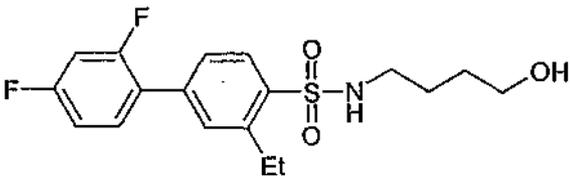
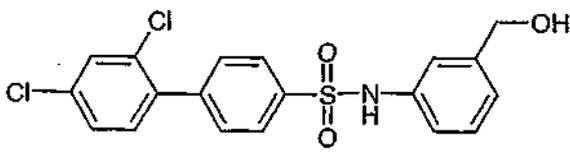
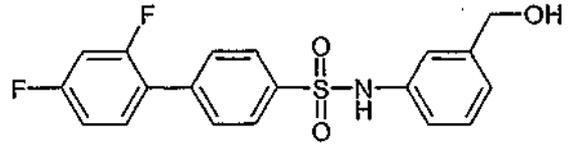
Estos datos demuestran también que aunque los derivados 3-hidroximetanol muestran una estructura óptima para maximizar la potencia, otros derivados con estructuras ligeramente diferentes son también muy potentes.

15

Estudio biológico 3

Se comparó la absorción oral de diversos compuestos AAABFS y una serie de otras bifeníl hidroxialquil sulfonamidas conocidas en un modelo de rata tal y como se ha descrito previamente.

- 5 Los niveles séricos de los compuestos siguientes, tras su dosificación oral (10 mg/kg) a lo largo de 60 minutos se investigaron *in vivo* en ratas usando un sistema de detección HPLC/UV, tal y como se ha descrito anteriormente:

Tabla 3 Compuestos usados en el estudio de niveles séricos			
ABD200	(□)		(4-hidroxibutil)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-sulfónico
ABD295	(○)		(4-hidroxibutil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-2-metilbifenil-4-sulfónico
ABD385	(▲)		(4-hidroxibutil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-3-etil-bifenil-4-sulfónico
ABD455	(Δ)		(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-dicloro-bifenil-4-sulfónico
ABD456	(■)		(3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico

- 10 La Figura 1 es un gráfico que muestra los niveles en suero sanguíneo (ng/ml) de los compuestos ABD200 (□), ABD295 (○), ABD385 (▲), ABD455 (Δ) y ABD456 (■) como una función del tiempo (minutos) tras su administración oral (10 mg/kg).

- 15 Los datos muestran que los compuestos ABD455 and ABD456 son bien absorbidos tras su administración oral y tienen un buen nivel de estabilidad metabólica y, por tanto, son ideales como fármacos activos por vía oral. Los datos demuestran también que las bifeníl hidroxialquil sulfonamidas conocidas no son absorbidas tras su administración oral y, por tanto, las bifeníl 3-hidroximetilfenil sulfonamidas representan un avance significativo con respecto a los compuestos previamente divulgados.

20 Estudio biológico 4

Se investigó el efecto del compuesto ABD455 como agente antiinflamatorio en el modelo de artritis inducida por colágeno en ratón, tal y como se ha descrito anteriormente.

- 25 Se investigó *in vivo* el compuesto ABD455 (dosificación 10 mg/kg, *i.p.*) usando el modelo de artritis inducida por colágeno, evaluada usando la puntuación de la gravedad de la inflamación articular, tal y como se ha descrito previamente.

Los datos de la artritis inducida por colágeno se ilustran en la Figura 2.

30

La Figura 2 es un gráfico que muestra la suma de las puntuaciones de inflamación articular para cada grupo de estudio a lo largo de un período de 21 días tras los primeros signos de inflamación: (■) grupo de control, sin fármaco; (□) ABD455 (10 mg/kg/día, *i.p.*); n = 10 animales por grupo. El gráfico muestra que tras 21 días, el grupo de estudio sin tratar tenía una puntuación total de inflamación articular de 47, mientras que el grupo tratado con el compuesto ABD455 *i.p.* tenía una puntuación de 3.

Los datos muestran que el compuesto ABD455 es capaz de revertir totalmente los efectos de la artritis inducida por colágeno, y muestran que el compuesto ABD455 es muy eficaz en la prevención de la inflamación observada en este modelo de artritis.

Estudio biológico 5

A efectos comparativos, se investigó el efecto de una bifenil hidroxialquil sulfonamida conocida (la (4-hidroxibutil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-2-metil-bifenil-4-sulfónico; ABD295) como agente antiinflamatorio en el modelo de Artritis inducida por colágeno en ratón, tal y como se ha descrito previamente.

Se investigó *in vivo* el compuesto ABD295 (dosificación 10 mg/kg, *i.p.*) usando el modelo de artritis inducida por colágeno, evaluada usando la puntuación de la gravedad de la inflamación articular, tal y como se ha descrito previamente.

Los datos de la artritis inducida por colágeno se ilustran en la Figura 3.

La Figura 3 es un gráfico que muestra la suma de las puntuaciones de inflamación articular para cada grupo de estudio a lo largo de un período de 22 días tras los primeros signos de inflamación: (■) grupo de control, sin fármaco; (□) ABD295 (10 mg/kg/día, *i.p.*); n = 8 animales por grupo. El gráfico muestra que, al cabo de 22 días, el grupo de estudio sin tratar tenía una puntuación de inflamación articular total de 29, mientras que el grupo tratado con ABD295 *i.p.* tenía una puntuación de 17.

Los datos muestran que el compuesto ABD455 es mucho más eficaz en revertir los efectos de la artritis inducida por colágeno que el compuesto ABD295, y destacan la mejora significativa de la actividad demostrada por los compuestos AAABFS con respecto a las bifenil hidroxialquil sulfonamidas conocidas.

Estudio biológico 6

Se investigó el efecto de los compuestos ABD455 y ABD456 como inhibidores de la señalización del TNF en cultivos de macrófagos de ratón tal y como se ha descrito anteriormente.

Se investigaron *in vivo* los compuestos ABD455 y ABD456 (a 10 μ M y a 25 μ M) usando macrófagos de ratón estimulados con TNF α , evaluando la activación dependiente del TNF de la señalización intracelular mediante visualización de la fosforilación de la I κ B y la p42/44 Erk, usando la transferencia de Western tal y como se ha descrito anteriormente.

Los datos de la transferencia de Western se ilustran en las Figuras 4 y 5.

La Figura 4 es una transferencia de Western que muestra los efectos de los compuestos ABD455 y ABD456 sobre la fosforilación de la I κ B estimulada por el TNF.

La Figura 5 es una transferencia de Western que muestra los efectos de los compuestos ABD455 y ABD456 sobre la fosforilación de la p42/44 Erk estimulada por el TNF.

Los datos muestran que los compuestos ABD455 y ABD456 bloquean completamente la fosforilación de la I κ B y la p42/44 Erk estimulada por el TNF α .

Lo anterior ha descrito los principios, las realizaciones preferidas, y los modos de operación de la presente invención. Sin embargo, no se debe interpretar que la invención se limita a las realizaciones particulares discutidas.

Referencias

Se citan anteriormente una serie de patentes y publicaciones a fin de describir y divulgar con más detalle la invención y el estado de la técnica al cual pertenece la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan a continuación.

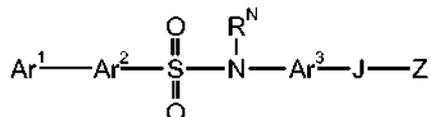
Baud V, Liu ZG, Bennett B, Suzuki N, Xia Y, Karin M, 1999, "Signaling by proinflammatory cytokines: oligomerization of TRAF2 and TRAF6 is sufficient for JNK and IKK activation and target gene induction via an amino-terminal effector domain", *Genes Dev.*, Vol. 13, págs. 1297-1308.

Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M, 1989, "Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on

- synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 2, págs. 244-247
- Brennan FM, Feldmann M, 1996, "Cytokines in autoimmunity", *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8, págs. 872-877.
- Brennan FM, Gibbons DL, Mitchell T, Cope AP, Maini RN, Feldmann M, 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, págs. 1907-1912.
- 5 Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS, Leeb B, Breedveld FC, Macfarlane JD, Bijl H, 1994, "Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 344, págs. 1105-1110.
- Feldmann M, Brennan FM, Elliott M, Katsikis P, Maini RN, 1994, "TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis," *Circ. Shock*, Vol. 43, págs. 179-184.
- 10 Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Maini RN, 2001, "The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis." *Curr. Dir. Autoimmun.*, Vol. 3, págs. 188-199.
- Feldmann M, Brennan FM, Maini RN, 1996, "Rheumatoid arthritis", *Cell*, Vol. 85, págs. 307-310.
- 15 Firestein GS, 1996, "Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors?", *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, págs. 1781-1790.
- Firestein GS, 2005 "Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", *J. Clin. Rheumatol.*, Vol. 11. págs. S39-S44.
- Firestein GS, Manning AM, 1999, "Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease", *Arthritis Rheum.*, Vol. 42, págs. 609-621.
- 20 Gottlieb AB, 2005, "Psoriasis: Emerging Therapeutic Strategies", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 4, págs. 19-34.
- Greig IR, Idris AI, Ralston SH and van 't Hof RJ 2006: "Development and characterization of biphenylsulfonamides as novel inhibitors of bone resorption". *J. Med. Chem.*, Vol 49: págs. 7487 - 7492.
- Greig IR, Mohamed AI, Ralston SH and van 't Hof RJ 2004: "Alkyl aryl sulfonamides as therapeutic agents for the treatment of bone conditions". Número de solicitud de patente publicada WO2005118528.
- 25 Jimi E, Aoki K, Saito H, D'Acquisto F, May MJ, Nakamura I, Sudo T, Kojima T, Okamoto F, Fukushima H, Okabe K, Ohya K, Ghosh S, 2004, "Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo", *Nat. Med.*, Vol. 10, págs. 617-624.
- Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB, 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-1 Ra," *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, págs. 797-809.
- 30 Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J, 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, págs. 1578-1584.
- Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L, 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, Vol. 2, págs. 425-433.
- 35 Korzenik JR and Podolsky DK, 2006, "Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease," *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 5, págs. 197-209.
- Liu ZG, 2005, "Molecular mechanism of TNF signaling and beyond," *Cell Res.*, Vol. 15, págs. 24-27.
- 40 Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ, 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, págs. 1668-1678.
- McInnes IB, Gracie JA, 2005, "Targeting cytokines beyond tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis", *Curr. Pain Headache Rep.*, Vol. 9, págs. 405-411.
- 45 Mount C and Featherstone J, 2005, "Rheumatoid arthritis market", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 2, págs. 11-12.
- Nociari, MN., et al., 1998, "A Novel one-step, highly sensitive fluorimetric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods*, Vol. 213, págs. 157-167.
- O'Brien PM, Ortwine DF, Pavlovsky AG, Picard JA, Sliskovic DR, Roth BD, Dyer R D, Johnson LL, Man CF and Hallak H, 2000: "Structure-activity relationships and pharmacokinetic analysis for a series of potent, systemically available biphenylsulfonamide matrix metalloproteinase inhibitors". *J. Med. Chem.* Vol 43: pp 156-166.
- 50 Roodman GD, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 1068, págs. 100-109.
- Smolen JS and Steiner G, 2003, "Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 2, págs. 473-488.
- Tanaka S, Nakamura I, Inoue J, Oda H, Nakamura K, 2003, Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function," *J. Bone Miner. Metab.*, Vol. 21, págs. 123-133.
- 55 van den Berg WB, 2002, "Is there a rationale for combined TNF and IL-1 blocking in arthritis?", *Clin. Exp. Rheumatol.*, Vol. 20, págs. S21-S25.
- van den Berg WB, Bresnihan B, 1999, "Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-1", *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, Vol. 13, págs. 577-597.
- 60 Weissmann G, 2006, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis," *Bull. Hosp. Jt. Dis.*, Vol. 64, págs. 12-15.
- Ziff M, 1990, "Rheumatoid arthritis - it's present and future", *J. Rheumatol.*, Vol. 17, págs. 127-133.

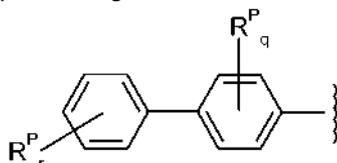
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de entre los compuestos de la siguiente fórmula y las sales, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

Ar¹-Ar²- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



q es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

cada R^p es independientemente un sustituyente del anillo;

-R^N es independientemente -H o un alquilo C₁₋₆;

-Ar³- es independientemente 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, y está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes, -R^{AR3}, en donde cada R^{AR3} es independientemente un sustituyente del anillo;

-Z es independientemente -OH o -O-W;

-J- es independientemente -R^{alq}-;

-R^{alq}- es independientemente un alquileo C₁₋₅ alifático saturado, y está sin sustituir o sustituido independientemente con uno o más sustituyentes -R^{AA}, en el que cada -R^{AA} es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -OH o -OMe;

-W es independientemente:

-R^{E1},

-C(=O)-R^{E2},

-C(=O)-O-R^{E3},

-C(=O)-O-S(=O)₂OR^{E4},

-C(=O)-(CH₂)_n-C(=O)OR^{E5},

-C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE1}R^{NE2},

-C(=O)-(CH₂)_n-NR^{NE3}-C(=O)R^{E6},

-C(=O)-(CH₂)_n-C(=O)-NR^{NE4}R^{NE5} o

-P(=O)(OR^{E7})(OR^{E8});

en los que:

cada n es independientemente 1, 2, 3 o 4; y

cada uno de R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{NE1}, R^{NE2}, R^{NE3}, R^{NE4} y R^{NE5} es independientemente -H, alquilo C₁₋₃, fenilo o -CH₂-fenilo; en donde cada fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{A3}, -CF₃, -OH, -OR^{A3}, -OCF₃, -NH₂, -NHR^{A3}, -NR^{A3}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{A3} y -C(=O)NR^{A3}, en donde cada R^{A3} es de modo independiente alquilo C₁₋₄;

en donde cada sustituyente del anillo es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I, -R^{D1}, -CF₃, -OH, -OR^{D1}, -OCF₃, -SH, -SR^{D1}, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR^{D1}, -NR^{D1}, -NR^{N1}R^{N2},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{D1}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{D1}, -C(=O)NR^{D1}, -C(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NHC(=O)R^{D1},

-NR^{D1}C(=O)R^{D1}, -NHC(=O)OR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)OR^{D1}, -OC(=O)R^{D1}, -C(=O)R^{D1}, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{D1},

-NHC(=O)NR^{D1}, -NHC(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NR^{D1}C(=O)NH₂, -NR^{D1}C(=O)NHR^{D1}, -NR^{D1}C(=O)NR^{D1},

-NR^{D1}C(=O)NR^{N1}R^{N2}, -NHSO₂^{RD1}, -NR^{D1}SO₂^{RD1}, -SO₂NH₂, -SO₂NHR^{D1}, -SO₂NR^{D1}, -SO₂NR^{N1}R^{N2}, -SO₂R^{D1},

-OSO₂^{RD1}, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OR^{D1}), -P(=O)(OR^{D1})₂, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OH)(OR^{D1}),

-OP(=O)(OR^{D1})₂, =O, =NR^{D1}, =NOH o =NOR^{D1};

y en la que adicionalmente dos sustituyentes adyacentes en el anillo pueden formar conjuntamente un grupo -O-L¹-O-, en el que L¹ es independientemente un alquileo C₁₋₃ alifático saturado;

y en la que:

en cada grupo -NR^{N1}R^{N2}, R^{N1} y R^{N2}, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2

heteroátomos en el anillo, en donde uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;

cada R^{D1} es independientemente $-R^{D2}$, $-R^{D3}$, $-R^{D4}$, $-R^{D5}$, $-R^{D6}$, $-L^2-R^{D3}$, $-L^2-R^{D4}$, $-L^2-R^{D5}$ o $-L^2-R^{D6}$, en donde:

cada $-R^{D2}$ es independientemente un alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{D3}$ es independientemente fenilo;

cada $-R^{D4}$ es independientemente un heteroarilo C_{5-6} ;

cada $-R^{D5}$ es independientemente un cicloalquilo C_{3-6} o un cicloalqueno C_{3-6} ;

cada $-R^{D6}$ es independientemente un heterociclo C_{3-6} no aromático; y

cada $-L^2-$ es independientemente un alqueno C_{1-3} alifático saturado;

y en la que:

cada alquilo C_{1-6} , fenilo, heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , heterociclo C_{3-6} y alqueno C_{1-3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-R^{F1}$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^{F1}$, $-OCF_3$, $-SH$, $-SR^{F1}$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{F1}$, $-NR^{F1}_2$, $-NR^{N3}R^{N4}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{F1}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{F1}$, $-C(=O)NR^{F1}_2$, $-C(=O)NR^{N3}R^{N4}$, $-L^3-OH$, $-L^3-OR^{F1}$, $-L^3-NH_2$, $-L^3-NHR^{F1}$, $-L^3-NR^{F1}_2$ y $-L^3-NR^{N3}R^{N4}$;

en la que:

cada $-R^{F1}$ es independientemente un alquilo C_{1-4} alifático saturado;

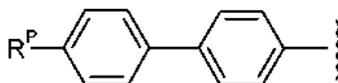
cada $-L^3-$ es independientemente un alqueno C_{2-5} alifático saturado; y

en cada grupo $-NR^{N3}R^{N4}$, R^{N3} y R^{N4} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en donde uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N y el otro de los exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $-Z$ es independientemente $-OH$.

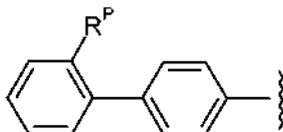
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2:

en la que Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



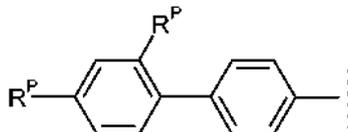
en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo; o

en la que Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:



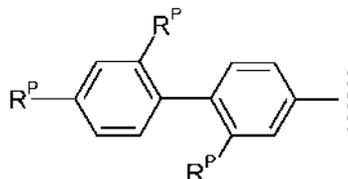
en la que R^P es independientemente un sustituyente del anillo; o

en la que Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

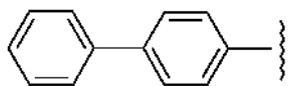


en la que cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo; o

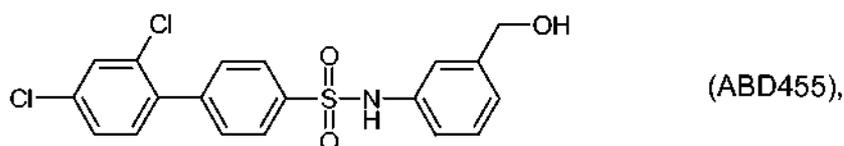
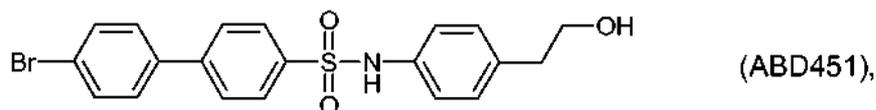
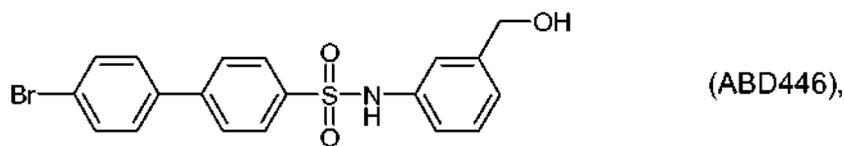
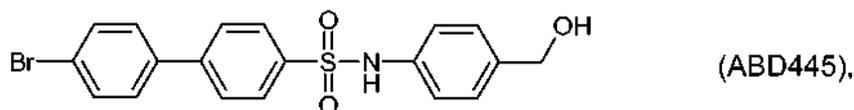
en la que Ar^1-Ar^2- es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

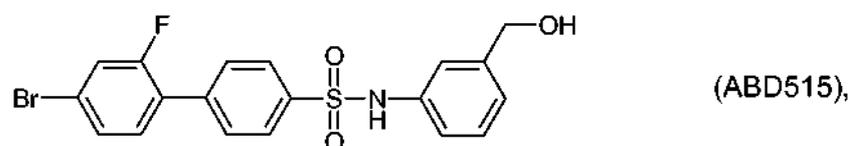
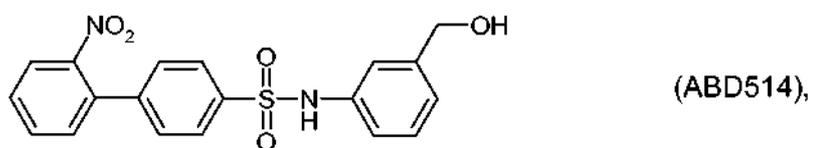
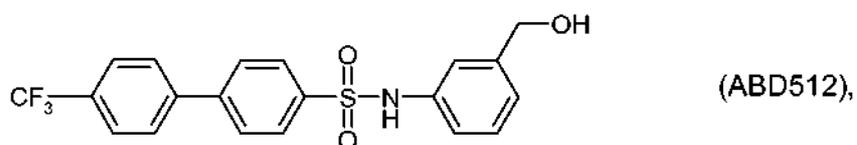
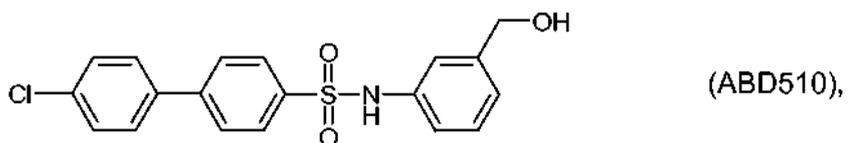
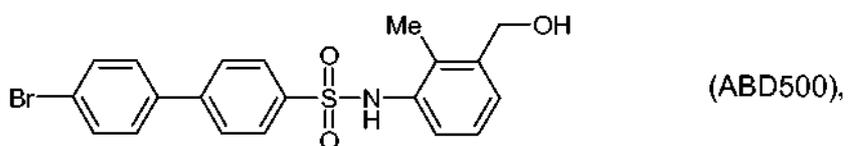
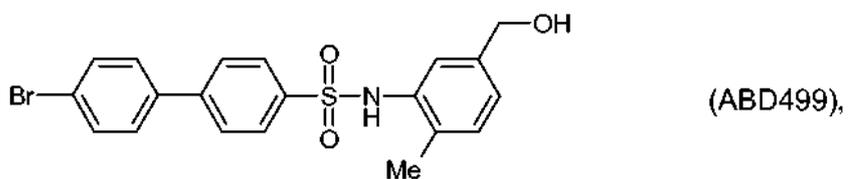
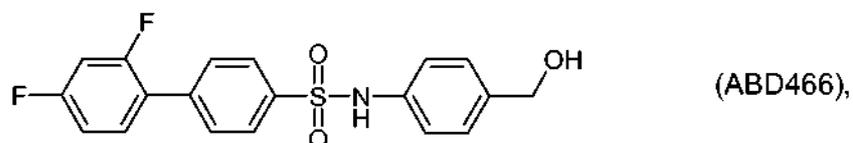
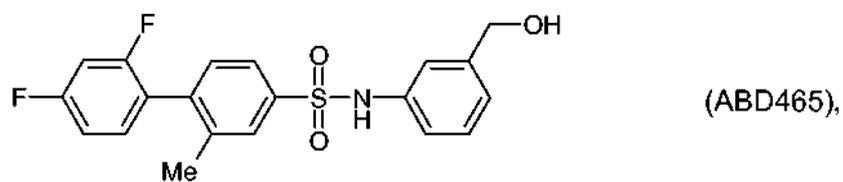
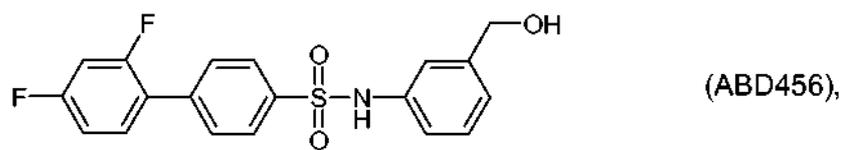


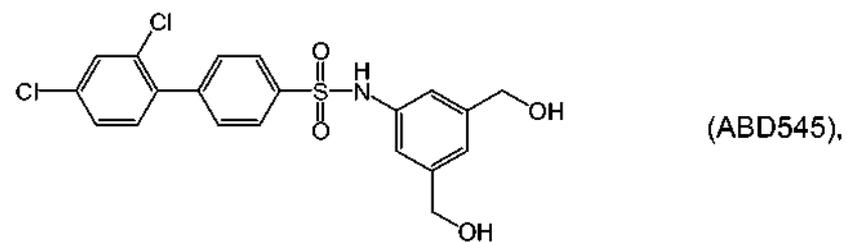
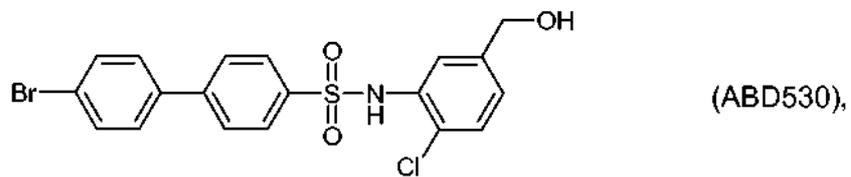
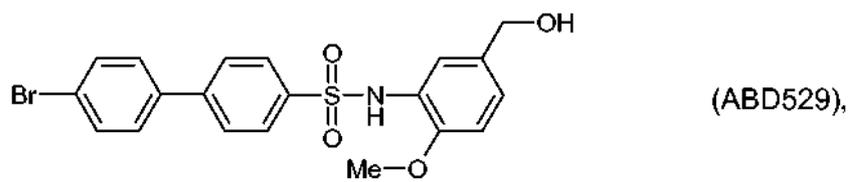
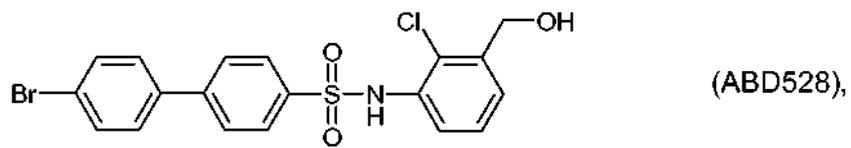
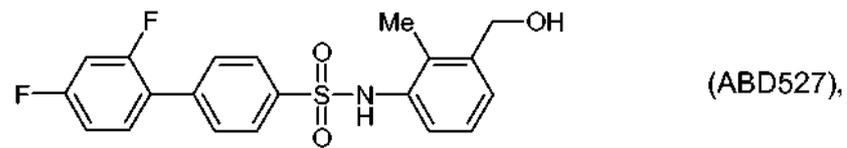
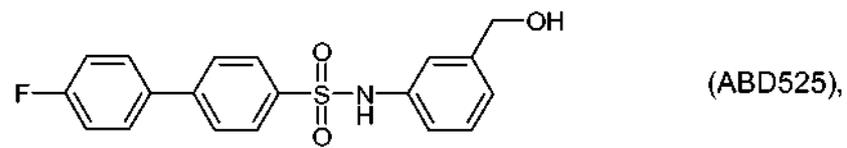
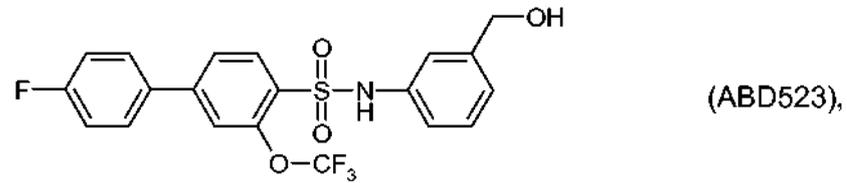
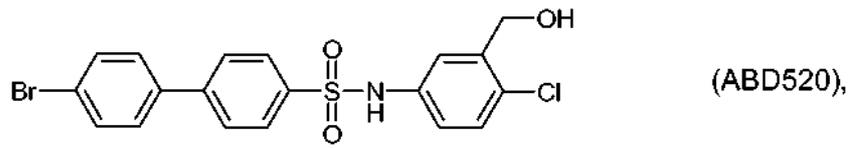
en la que cada R^P es independientemente un sustituyente del anillo; o en la que Ar^1 - Ar^2 - es independientemente un grupo de la siguiente fórmula:

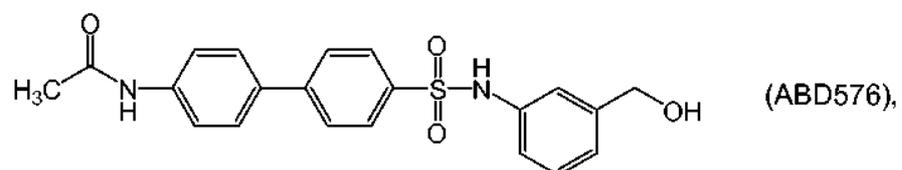
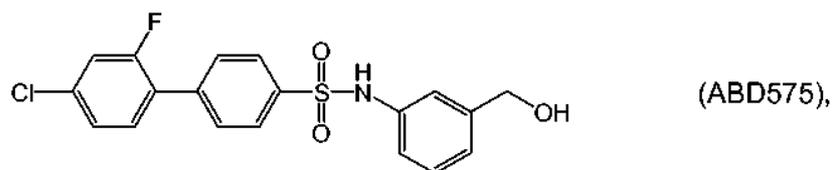
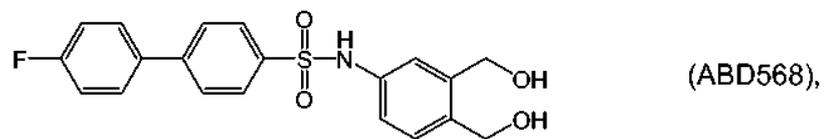
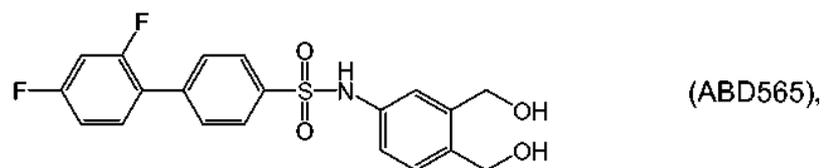
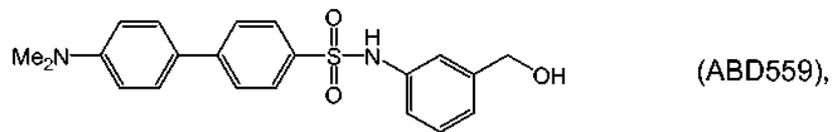
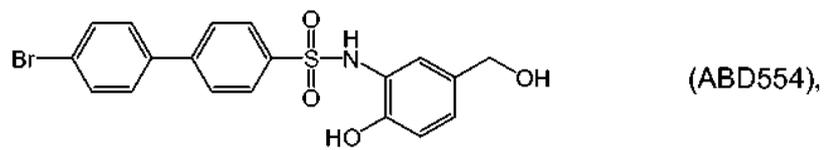
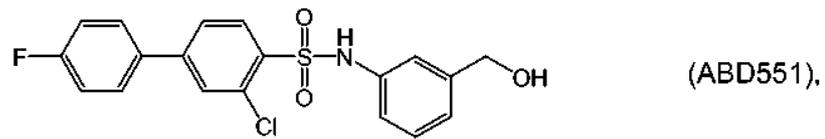
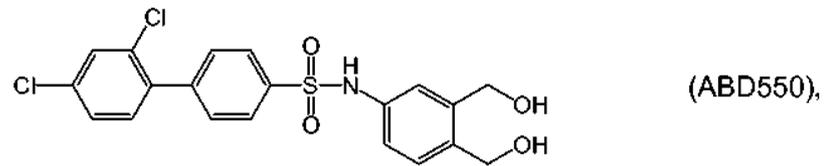
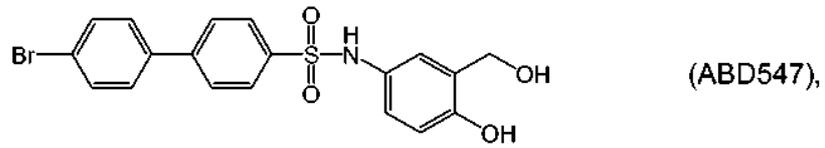


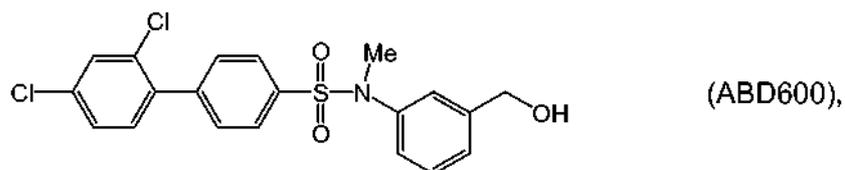
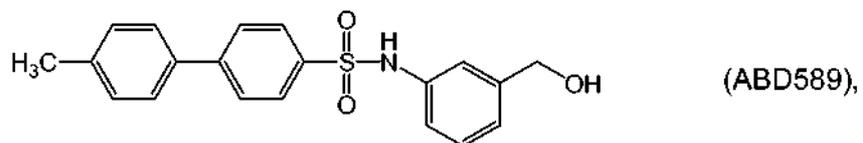
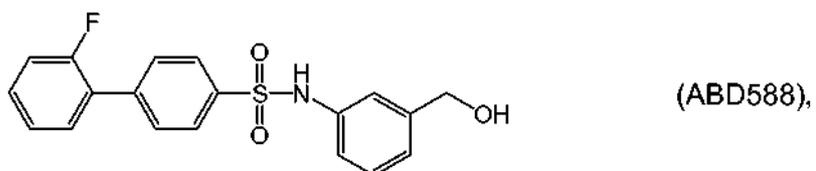
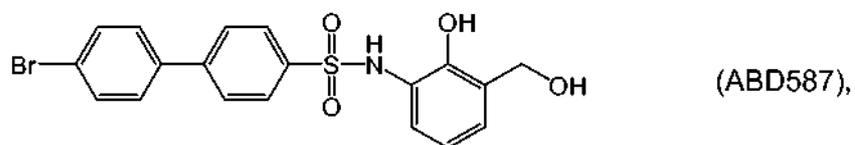
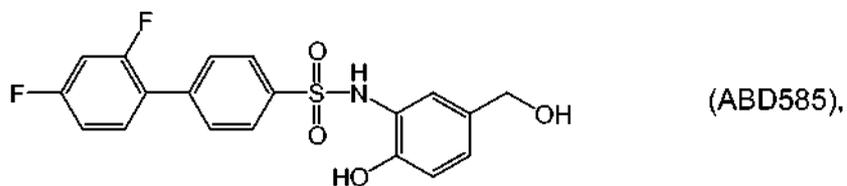
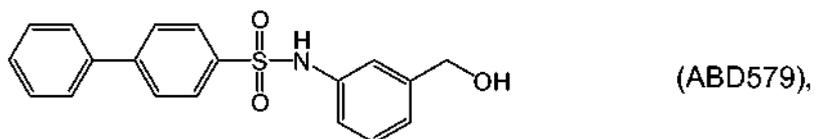
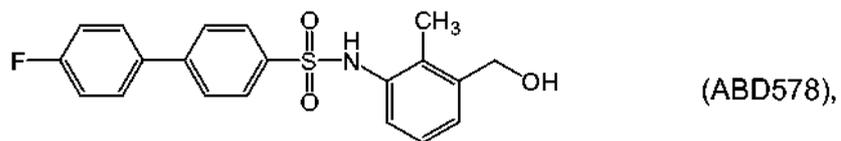
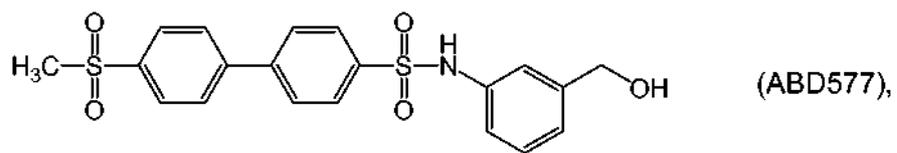
- 5
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que $-R^N$ es independientemente -H.
- 10
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que $-R^{alq}$ - es independientemente $-CH_2-$ o $-(CH_2)_2-$.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que $-R^{alq}$ - es independientemente $-CH_2-$.
- 15
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada $-R^{D1}$, si está presente, es independientemente $-R^{D8}$, en el que cada $-R^{D8}$ es independientemente $-R^{D2}$, $-R^{D3}$ o $-CH_2-R^{D3}$.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada $-R^{D1}$, si está presente, es independientemente $-R^{D9}$, en el que cada $-R^{D9}$ es independientemente un alquilo C_{1-3} alifático saturado.
- 20
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, $-R^{D8}$, $-CF_3$, -OH, $-OR^{D8}$, $-OCF_3$, $-SR^{D8}$, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHR^{D8}$, $-NR^{D8}_2$, $-C(=O)OH$, o $-C(=O)OR^{D8}$, siendo cada $-R^{D8}$ de modo independiente $-R^{D2}$, $-R^{D3}$ o $-CH_2-R^{D3}$.
- 25
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -Me, $-CF_3$, -OH, -OMe, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, -NHMe o -NMe₂.
- 30
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que cada sustituyente del anillo, si está presente, es independientemente -F, -Cl o -Br.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que $-Ar^3$ - está independientemente no sustituido.
- 35
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre los compuestos de las siguientes fórmulas y las sales, los hidratos y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

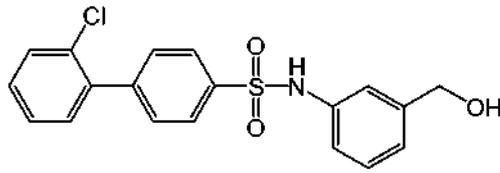




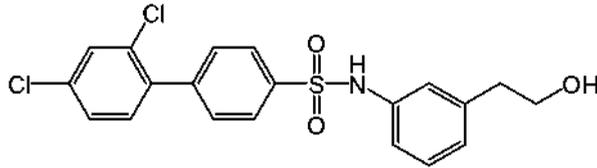




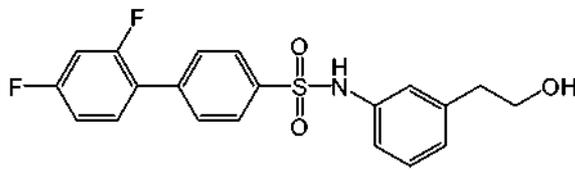




(ABD601),

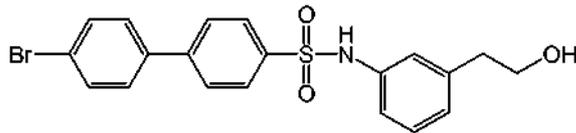


(ABD625),



(ABD628),

y



(ABD630).

5

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 15. Una composición farmacéutica para administración oral que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de:

- un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
- un trastorno asociado a una inflamación y/o una 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 una inflamación y/o una activación del sistema inmune;
- artritis reumatoide;
- psoriasis;
- artritis psoriásica;
- espondilitis anquilosante;
- enfermedad inflamatoria intestinal;
- una respuesta inmune que lleva al rechazo de un órgano o un injerto tras un trasplante;
- un tumor que sobreexpresa el TNF α , la IL-1 o el RANKL o en el que la inhibición del TNF α , la IL-1 o el RANKL facilita o mejora la acción de los agentes tumorocidas citotóxicos;
- un trastorno mediado por osteoclastos;
- un trastorno **caracterizado por** una resorción ósea excesiva;
- osteopenia;
- osteopenia asociada a inflamación;
- osteopenia no asociada a inflamación;
- osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
- destrucción de las articulaciones;
- destrucción de las articulaciones asociada a inflamación;
- destrucción de las articulaciones asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;

20

25

30

35

40

- 5
osteopenia asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, osteopatía asociada a cáncer u osteopatía de Paget;
artritis reumatoide, osteoporosis, osteopatía asociada a cáncer u osteopatía de Paget;
neoplasia de los huesos;
hipercalcemia causada por afecciones asociadas a un aumento de la resorción ósea;
aflojamiento aséptico de implantes protéticos;
osteopetrosis, osteoartritis u osificación ectópica.
- 10
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el tratamiento y/o la prevención comprende la administración oral del compuesto.
- 15
19. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de:
- 20
un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
un trastorno asociado a una inflamación y/o una 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 una inflamación o una activación del sistema inmune;
artritis reumatoide;
- 25
psoriasis;
artritis psoriásica;
espondilitis anquilosante;
enfermedad inflamatoria intestinal;
una respuesta inmune que lleva al rechazo de un órgano o un injerto tras un trasplante;
- 30
un tumor que sobreexpresa el TNF α , la IL-1 o el RANKL o en el que la inhibición del TNF α , la IL-1 o el RANKL facilita o mejora la acción de los agentes tumorocidas citotóxicos;
un trastorno mediado por osteoclastos;
un trastorno **caracterizado por** una resorción ósea excesiva;
osteopenia;
- 35
osteopenia asociada a inflamación;
osteopenia no asociada a inflamación;
osteopenia asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
destrucción de las articulaciones;
destrucción de las articulaciones asociada a inflamación;
- 40
destrucción de las articulaciones asociada a una activación excesiva de los osteoclastos;
osteopenia asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, osteopatía asociada a cáncer u osteopatía de Paget;
artritis reumatoide, osteoporosis, osteopatía asociada a cáncer u osteopatía de Paget;
neoplasia de los huesos;
hipercalcemia causada por afecciones asociadas a un aumento de resorción ósea;
aflojamiento aséptico de implantes protéticos;
osteopetrosis, osteoartritis u osificación ectópica.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el medicamento es un medicamento para administración oral.

FIGURA 1

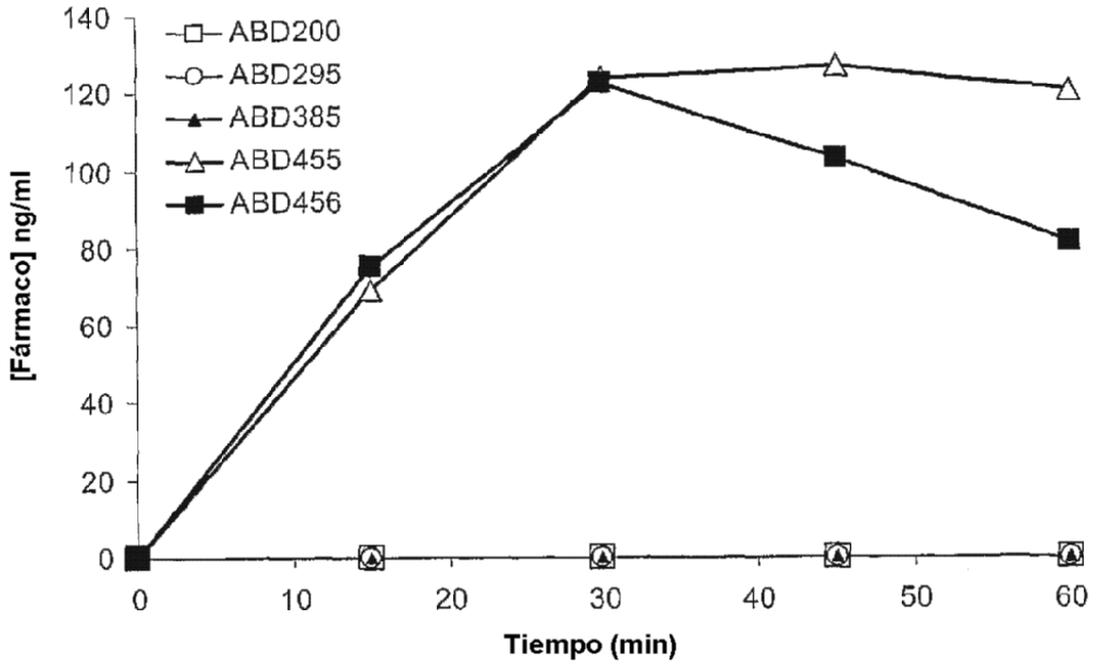


FIGURA 2

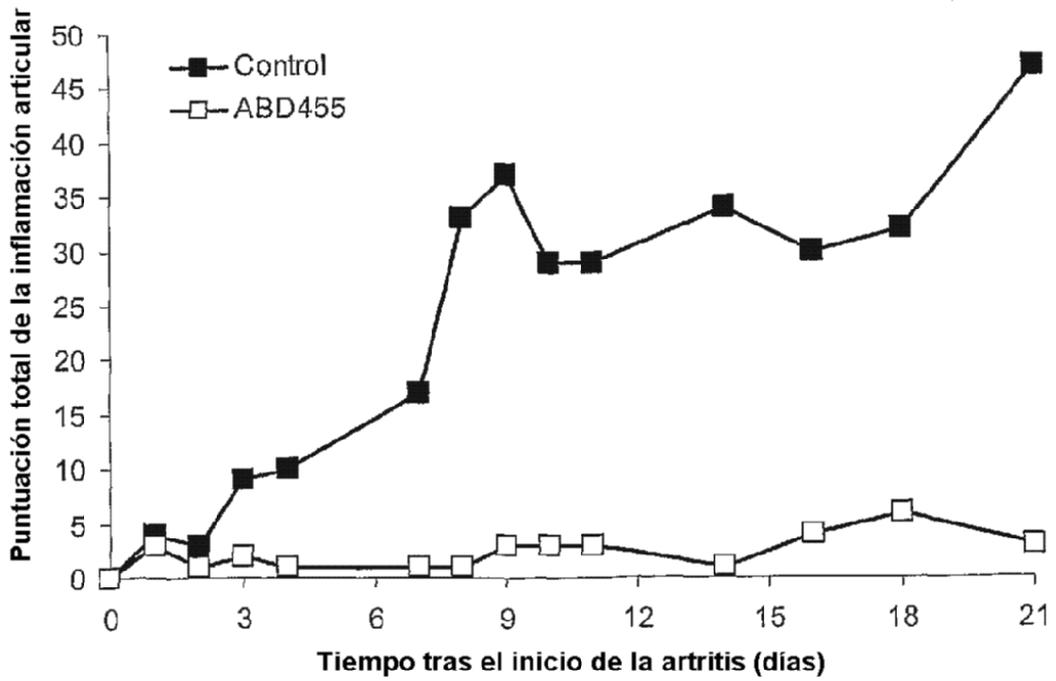


FIGURA 3

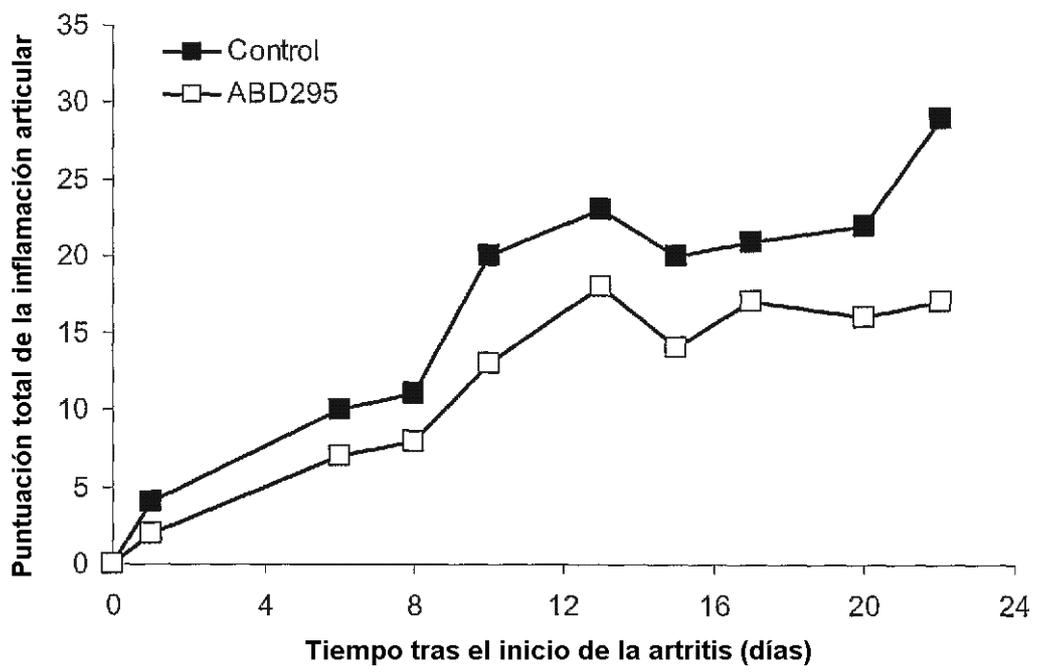


FIGURA 4

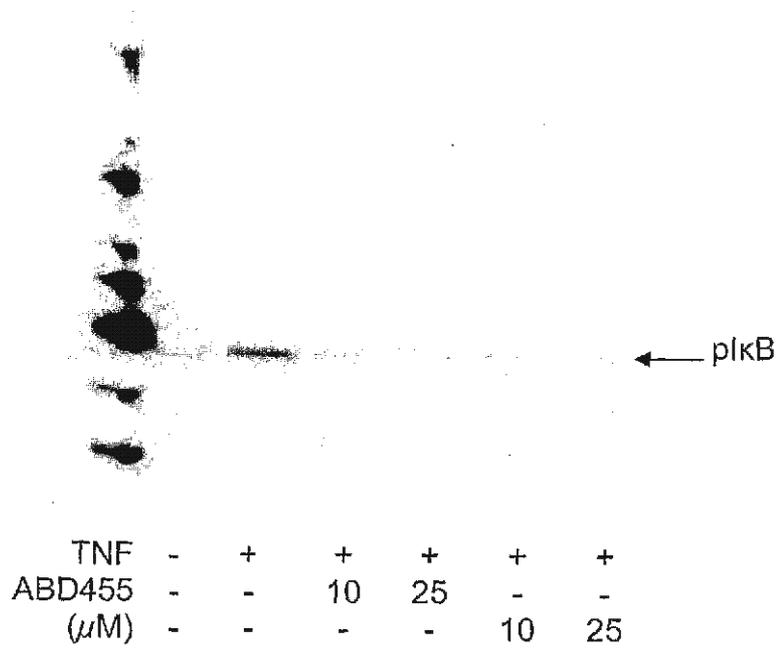


FIGURA 5

