

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 074**

51 Int. Cl.:

C07C 311/21	(2006.01)	C07D 239/26	(2006.01)
C07D 295/135	(2006.01)	C07D 239/30	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	C07D 263/20	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)	C07D 303/36	(2006.01)
A61P 19/02	(2006.01)		
A61P 19/08	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
C07C 311/39	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2009 PCT/GB2009/002223**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10032010**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09785123 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2349990**

54 Título: **Compuestos de aril-fenil-sulfonamida-fenileno y su uso**

30 Prioridad:

19.09.2008 US 98275 P
19.09.2008 GB 0817208

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2018

73 Titular/es:

PIMCO 2664 LIMITED (100.0%)
The Walbrook Building 25 Walbrook
London EC4N 8AF, GB

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 675 074 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de aril-fenil-sulfonamida-fenileno y su uso

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general al campo de compuestos terapéuticos y más específicamente a ciertos compuestos de aril-fenil-sulfonamido-fenileno (colectivamente denominados en el presente documento "compuestos de AFSF"). La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y la utilización de dichos compuestos y composiciones, *in vitro* e *in vivo*, en tratamiento, por ejemplo, de inflamación y/o destrucción articular y/o pérdida ósea; de trastornos mediados por excesiva y/o inapropiada y/o prolongada activación del sistema inmune; de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares; de trastornos asociados a pérdida ósea, tales como pérdida ósea asociada a actividad osteoclástica excesiva en artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer, enfermedad de Paget y similares, etc.; y de cáncer, tal como una malignancia hematológica, un tumor sólido, etc.

20 **Antecedentes**

En el presente documento se citan varias patentes y publicaciones a fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que se refiere la invención.

A lo largo de esta memoria descriptiva, que incluye las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderán que implican la inclusión de un entero o paso indicado o grupo de enteros o pasos pero no la exclusión de ningún otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Debe notarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículos y similares.

En el presente documento a menudo se expresan intervalos como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho rango, otra realización incluye desde el valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando se expresan valores como aproximaciones, mediante la utilización del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

Esta divulgación incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es una admisión que ninguna de la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante para la presente invención reivindicada o que cualquier publicación referenciada específicamente o implícitamente sea técnica anterior.

45 **Artritis reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hinchazón dolorosa, rigidez, pérdida de movimiento y la destrucción de cartílago y hueso. La AR se caracteriza por una inflamación del revestimiento sinovial de múltiples articulaciones y afecta comúnmente a las articulaciones de la muñeca y las manos y también puede afectar los codos, hombros, caderas, cuello y rodillas; el sello definitivo de AR es la destrucción articular. La AR es una enfermedad común, que se estima que afecta hasta al 1 % de adultos en el mundo desarrollado, con una probabilidad dos veces mayor de que las mujeres se vean afectadas y más del 30 % de los pacientes con una discapacidad grave en 20 años (véase, por ejemplo, Feldmann et al., 2006). La AR es una de las causas más importantes de discapacidad en el mundo occidental y se asocia a una reducción significativa de la calidad de vida así como con una mortalidad aumentada si no se trata. La enfermedad puede empezar a cualquier edad, con personas de entre 40 y 70 años con mayor frecuencia.

La causa exacta de la AR sigue siendo poco clara, pero es altamente compleja y puede implicar la combinación de una serie de factores que conducen al desarrollo de autoanticuerpos, formación de complejos inmunes, producción de citoquinas proinflamatorias, angiogénesis y pérdida ocasional de hueso y cartílago (véase, por ejemplo, Klareskog et al, 2006; Ziff et al, 1990; Weissmann et al, 2006; Firestein et al, 2005). Estos factores incluyen una respuesta inmune anormal causada por autotolerancia reducida o un desencadenante biológico tal como reacción a factores ambientales, agentes infecciosos o estímulos hormonales (véase, por ejemplo, Klareskog et al, 2006); anticuerpos del fragmento Fc de IgG, conocido como factor reumatoide, están presentes en el 60-80 % de adultos con AR (véase, por ejemplo, Weissmann et al, 2006) pero no se sabe si este factor es responsable de iniciar la cascada inflamatoria o se genera en un estado posterior y propaga el proceso (véase, por ejemplo, Weissmann et al, 2006);

también existe una notable predisposición genética para la enfermedad, como se muestra por la presencia de anticuerpo HLA-DR4 en el 70 % de los pacientes (véase, por ejemplo, Klareskog et al, 2006).

5 A nivel celular, el desarrollo de AR generalmente comienza con células T que se infiltran en la membrana sinovial que recubre la articulación afectada; esto conduce a la activación de macrófagos, monocitos y fibroblastos sinoviales (véase, por ejemplo, Firestein, 1996) por medio del contacto célula-célula y la liberación de diversas citoquinas, incluyendo TNF α e IL-1 (véase, por ejemplo, Feldmann, 1996). La activación de estas células conduce a la sobreproducción de una gama de citoquinas proinflamatorias, de las que las más importantes son TNF α , IL-1 e IL-6 (véase, por ejemplo, Brennan et al, 1996; McInnes et al, 2005). Estas citoquinas proinflamatorias son instrumentales
10 en la orquestación de varias cascadas complejas de transducción de señales, incluyendo las rutas NPkB, MAPK y Jak/STAT (véase, por ejemplo, Firestein et al, 1999) que conducen a la inducción de genes que codifican para diversos productos que propagan la respuesta inflamatoria y también promueven la destrucción tisular. Estos productos incluyen enzimas degradadoras de tejido tales como colagenasas, metaloproteasas de matriz, catepsinas y otros factores proinflamatorios tales como selectinas, integrinas, leucotrienos, prostaglandinas, quimiocinas y otras
15 citoquinas. Además, TNF α e IL-1 también inducen la expresión de RANKL.

RANKL es un factor esencial para la generación de osteoclastos (véase, por ejemplo, Tanaka et al, 2003; Roodman, 2006), y la producción de RANKL regulada al alza conduce a una diferenciación de osteoclastos aumentada y, en última instancia, a destrucción ósea (véase, por ejemplo, Tanaka et al, 2003; Roodman, 2006). La respuesta
20 inflamatoria conduce a la acumulación de muchas poblaciones de factores inmunes y leucocitos dentro de la articulación afectada y también a hiperplasia de los sinoviocitos tipo A y tipo B (véase, por ejemplo, Firestein et al, 2005), que conducen al engrosamiento y vascularización de la membrana sinovial en un tejido destructivo y agresivo conocido como pannus. El pannus contiene osteoclastos, que destruyen el hueso, y metaloproteasas, que continúan la destrucción del cartilago.

25 Tratamiento de artritis reumatoide

Las primeras terapias para AR se centraron en el control de los síntomas de la enfermedad, principalmente mediante la reducción de la inflamación, en lugar de retrasar la progresión de la enfermedad. Estos fármacos incluían AINE
30 tales como aspirina, diclofenaco y naproxeno y, hasta hace poco, también se utilizaron ampliamente los fármacos selectivos de COX-2 Celebrex® y Vioxx®. La inflamación se controlaba, además, mediante glucocorticoides y su combinación con AINE proporcionaba control de la inflamación razonablemente eficaz a corto plazo. Más recientemente, se ha introducido un enfoque más agresivo para el tratamiento de AR que comienza en el inicio de la enfermedad, utilizando los llamados fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD), que actúan
35 para ralentizar o incluso prevenir la progresión de la enfermedad. Estos incluyen una serie de fármacos más antiguos, que incluyen sales de oro; sulfasalazina; antimaláricos tales como hidroxicloroquina; D-penicilamina; inmunosupresores tales como ácido micofenólico, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus; minociclina; leflunomida; y más importante, metotrexato (véase, por ejemplo, Smolen et al, 2003).

40 El metotrexato es ahora la terapia estándar de referencia para las comparaciones de ensayos clínicos y, generalmente, se utiliza en combinación con terapias más nuevas. Es eficaz en la mayoría de los pacientes pero, en común con todos los agentes anteriores, tiene efectos secundarios gastrointestinales significativos, que conducen a que aproximadamente el 50 % de los pacientes, con el tiempo, tengan que suspender el tratamiento con metotrexato (véase, por ejemplo, Mount et al, 2005). Un inconveniente adicional de estos DMARD más antiguos es el tiempo que
45 tarda el fármaco en comenzar a actuar, desde semanas con metotrexato, hasta meses con sales de oro. Mientras que las remisiones completas solo ocurren en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, para aquellos que no muestran ningún efecto, generalmente, no es posible detener la terapia sin padecer el riesgo de un rebote más violento de la enfermedad (véase, por ejemplo, Smolen et al, 2003). En los últimos años, el tratamiento de AR se ha revolucionado por la llegada de agentes biológicos que se dirigen a rutas inflamatorias específicas. Los
50 primeros y más importantes de estos son los agentes anti factor de necrosis tumoral (anti TNF) (véase, por ejemplo, Elliott et al, 1994).

El papel de TNF α en AR

55 Tal como se ha tratado anteriormente, la superfamilia de receptores y ligandos de TNF juega un papel clave en la causalidad de la inflamación y pérdida ósea local y sistémica asociada. La producción de TNF α dentro de la articulación puede jugar, de hecho, un papel fundamental en la orquestación de la producción de otros factores que conducen a la persistencia de la inflamación y el daño tisular (véase, por ejemplo, Feldmann et al, 2001; Brennan et al, 1999; Brennan, 1992). La importancia de TNF α en AR se pone de manifiesto mediante el descubrimiento de que
60 los anticuerpos que bloquean TNF α pueden prevenir la inflamación en modelos animales de AR y que la terapia anti-TNF α es actualmente el tratamiento más eficaz para AR (véase, por ejemplo, Elliott et al, 1994; Feldmann et al, 1994; Joosten et al 1996, Klareskog et al, 2006). Por lo tanto, existe evidencia de que hay algunos efectos independientes de TNF α de IL-1 en AR, especialmente la destrucción ósea (véase, por ejemplo, van den Berg et al, 1999; van den Berg et al, 2002).

65 TNF α es una citoquina que realiza muchas funciones diferentes, incluyendo la alteración de la remodelación tisular,

cambios en la permeabilidad de la barrera de células epiteliales, activación de macrófagos, regulación positiva de moléculas de adhesión, reclutamiento de otros efectores de respuesta inmune y, lo más importante en AR, instiga la cascada de señalización que conduce a la activación de los factores de transcripción NPKB y AP-1 (véase, por ejemplo, Liu, 2005; Baud et al, 1999). La unión de TNF α y IL-1 a sus respectivos receptores conduce al reclutamiento de transductores de señal cadena abajo llamados TRAF. Se reclutan quinasas adicionales mediante los TRAF y el complejo de quinasas resultante activa la ruta MAP-quinasa, que conduce, en última instancia, a la activación de AP-1 y la fosforilación de la quinasa I κ B. I κ B es el inhibidor de NPKB, que actúa impidiendo la translocación de NF κ B al núcleo. La fosforilación de I κ B mediante quinasa I κ B conduce a la degradación de I κ B. Una vez que se ha degradado I κ B, NF κ B migra al núcleo, donde promueve la transcripción de genes antiapoptóticos, que promueven la supervivencia de células T y B, por lo tanto, prolonga la respuesta inmune. Esta prolongación de la respuesta inflamatoria es fundamental para la naturaleza crónica de la AR. La importancia de la activación de NF κ B se demuestra por el hecho de que la inhibición de la actividad de NF κ B mediante péptidos inhibidores puede prevenir la artritis en modelos animales de AR (véase, por ejemplo, Jimi et al, 2004).

15 Terapia anti-TNF α

La terapia anti-TNF α representa las terapias líderes en el mercado para la AR y se realiza con anticuerpos neutralizantes tales como infliximab (Remicade® J&J y Schering Plough) y adalimumab (Humira®, Abbott) o receptores señuelo tales como etanercept (Enbrel® Amgen y Wyeth), que representan tratamientos válidos y altamente eficaces para la AR. Los biológicos anti-TNF α ya tienen licencia para AR, enfermedad de Crohn y psoriasis. También se están investigando otros posibles trastornos inflamatorios y autoinmunes como posibles objetivos. Otros enfoques para bloquear la acción de TNF α incluyen el fragmento pegilado anti-TNF α certolizumab (Cimzia®, UCB); inhibición de intermediarios de señalización proximal tales como quinasa MAP; interferencia con la síntesis de TNF α a través de la inhibición de la enzima convertidora de TNF α (TACE); e inhibición de las metaloproteasas responsables de la escisión de TNF α de la superficie celular (véase, por ejemplo, Smolen et al, 2003; Mount et al, 2005):

Otros inhibidores de la activación de NF κ B

Como se ha descrito anteriormente, la unión de IL-1 y RANKL a sus receptores también inicia una cascada de señalización, que, con el tiempo, conduce a la activación de NF κ B y a la respuesta inflamatoria posterior. La eficacia de los inhibidores de estos ligandos se ha validado mediante la utilización del antagonista del receptor de IL-1 anakinra (Kineret® Amgen) para el tratamiento de la AR y la finalización de los ensayos clínicos para el anticuerpo monoclonal contra RANKL AMG-162 (Denosumab® Amgen) para la osteoporosis (también está en los ensayos clínicos para AR y psoriasis).

Otras enfermedades inflamatorias comunes mediadas por TNF α

Existen muchas otras enfermedades inflamatorias comunes en las que se ha demostrado que TNF α juega un papel importante y en las que los inhibidores de TNF α han encontrado un uso terapéutico. Éstas incluyen la enfermedad inflamatoria del intestino (EII) y psoriasis.

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

La psoriasis es una respuesta inflamatoria en la piel que afecta al 1-3 % de la población en el mundo occidental. La enfermedad se caracteriza por placas elevadas, rojas y escamosas en la piel, que pueden causar picazón y también causar dificultad psicológica significativa por su naturaleza antiestética. Una complicación adicional de la psoriasis es el desarrollo de artritis psoriásica, una artritis inflamatoria de las articulaciones, en hasta un 40 % de pacientes, que desarrollan, en promedio, 10 años después de que se vean los primeros síntomas de la enfermedad de la piel (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005).

Como con la AR, la etiología de la EII y la psoriasis son desconocidas y pueden implicar una combinación compleja de agentes infecciosos, ambientales y factores genéticos, que generan una respuesta inflamatoria inapropiada y prolongada.

El tratamiento de la EII y la psoriasis ha seguido un patrón similar al de la AR, con la utilización pasada de agentes inmunorreguladores tales como AINE, metotrexato, ciclosporina, esteroides y antimetabolitos tales como 6-mercaptopurina para EII (véase, por ejemplo, Korzenik et al, 2006) y metotrexato y ciclosporina para psoriasis (véase, por ejemplo, Gottlieb, 2005). El tratamiento se ha revolucionado por la llegada de agentes biológicos, en particular, aquellos que bloquean la señalización de TNF α . Etanercept tiene licencia para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica; infliximab y adalimumab tienen licencia para artritis psoriásica, EII y psoriasis.

Cáncer

Existe una creciente evidencia de que la activación de NFκB puede jugar un papel principal en la promoción y progresión de malignidades hematológicas, tales como mieloma y linfomas y tumores sólidos, tales como cáncer de mama, de próstata y de pulmón (véase, por ejemplo, Baud y Karin, 2009). También existe una mayor conciencia del papel y la importancia de la inflamación en el cáncer y en el desarrollo de la resistencia a radioterapia y a agentes quimioterapéuticos y se ha sugerido que la inflamación es, de hecho, una de las características básicas del cáncer (véase, por ejemplo, Mantovani, 2009). Mejorar la eficacia de tratamientos anticáncer mediante la prevención de la activación de NFκB es, por lo tanto, una estrategia prometedora para aumentar los regímenes terapéuticos existentes y, actualmente, se está investigando, sobre todo para el tratamiento del mieloma múltiple.

Los defectos en las rutas apoptóticas normales también están implicados en el desarrollo y progresión del crecimiento de células tumorales. La apoptosis (muerte celular programada) juega un papel clave en la eliminación de células anormales; los defectos en las cascadas de señalización, que conducirían, normalmente, a su inducción, juegan un papel clave en la oncogénesis. La radioterapia y muchos agentes quimioterapéuticos actúan causando daño celular, que, normalmente, induciría a la apoptosis; los defectos en la ruta, por lo tanto, también reducirán la efectividad de dichos agentes. Las moléculas efectoras más importantes en la ruta de señalización que conducen a la apoptosis son conocidas como las caspasas, que pueden desencadenarse por una serie de estímulos, que incluyen la unión de TNFα a su receptor. Se han encontrado mutaciones en los genes que codifican para las caspasas en una serie de tipos de tumores, que incluyen cánceres gástricos, de mama, de células renales y de cuello del útero, así como comúnmente en linfoma linfoblástico de células T y ameloblastomas de células basales (véase, por ejemplo, Philchenkov et al., 2004). Los compuestos que activan las caspasas y, por lo tanto, sensibilizan las células a la apoptosis, serían altamente eficaces como terapias contra el cáncer como agentes únicos o para mejorar la efectividad de la quimioterapia y radioterapia del cáncer existente.

Enfermedades óseas comunes

La osteoporosis es una enfermedad común caracterizada por densidad ósea reducida, deterioro del tejido óseo y un aumento del riesgo de fractura. Muchos factores contribuyen a la patogénesis de la osteoporosis que incluyen dieta pobre, falta de ejercicio, fumar y consumo excesivo de alcohol. La osteoporosis puede también surgir en asociación a enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedades endocrinas tales como tirotoxicosis y con determinados tratamientos farmacológicos tales como el tratamiento con glucocorticoides. Sin embargo, uno de los más importantes factores en la patogénesis de la osteoporosis es hereditario.

La enfermedad ósea de Paget es una afección común de causa desconocida, caracterizada por un mayor recambio óseo y remodelación ósea desorganizada, con áreas de actividad osteoclástica y osteoblástica aumentada. Aunque el hueso de Pagetic es, a menudo, más denso de lo normal, la arquitectura anormal hace que el hueso sea mecánicamente débil, lo que da como resultado deformidad ósea y mayor susceptibilidad a la fractura patológica.

Muchos tipos de cáncer afectan al hueso. Se puede manifestar la enfermedad ósea asociada al cáncer mediante la aparición de hipercalcemia o el desarrollo de metástasis osteolítica y/o osteosclerótica. La reabsorción ósea osteoclástica aumentada juega un papel clave en la patogénesis de ambas afecciones. Aunque casi cualquier cáncer se puede complicar por metástasis ósea, las fuentes más comunes son mieloma múltiple, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. Los tumores más comunes asociados a hipercalcemia son mieloma múltiple, carcinoma de mama y carcinoma de pulmón.

Se ha demostrado que la señalización de RANKL juega un papel principal en la sobreactividad osteoclástica y un aumento consiguiente en la pérdida ósea (véase, por ejemplo, Tanaka et al, 2003; Roodman, 2006). Se ha validado la utilización de fármacos que afectan a esta ruta mediante la finalización de ensayos clínicos del anticuerpo monoclonal contra RANKL AMG-162 (Denosumab® Amgen) para el tratamiento de osteoporosis/mieloma múltiple.

Como se describe previamente, la pérdida ósea también juega un papel principal en la patofisiología de la artritis reumatoide y los fármacos que previenen la activación de las rutas de señalización descritas (por ejemplo, bloqueadores de TNFα) son también capaces de prevenir esta pérdida ósea.

Agentes que previenen la inflamación y/o la pérdida ósea

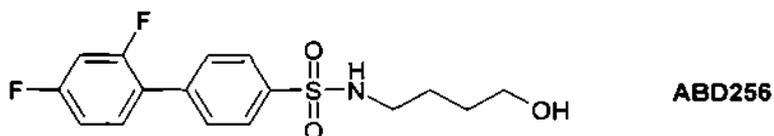
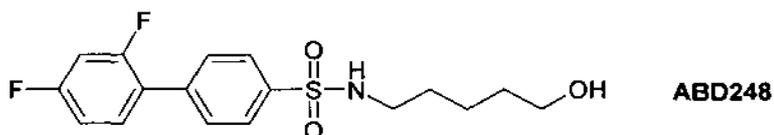
Los inventores han identificado una nueva clase de compuestos que, por ejemplo, previenen la inflamación y/o la pérdida ósea y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades con un componente inflamatorio o autoinmune, que incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y artritis psoriásica; enfermedades que implican pérdida ósea, que incluyen, por ejemplo, pérdida ósea asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea de Paget y mieloma múltiple; así como cáncer asociado a la activación de NPκB, con señalización aberrante de NFκB o con inflamación, que incluye malignidades hematológicas tales como mieloma múltiple, leucemia, linfoma linfoblástico de células T y otro linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin) y tumores sólidos como cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides

y melanoma; y cáncer asociado a la inactivación o el deterioro de la muerte celular mediada con caspasa, tal como cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cuello de útero y ameloblastomas de células basales.

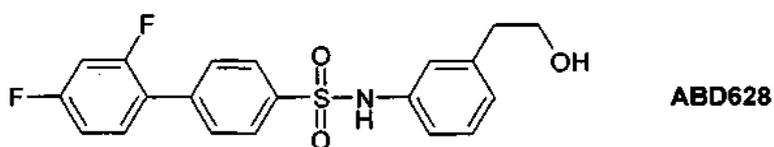
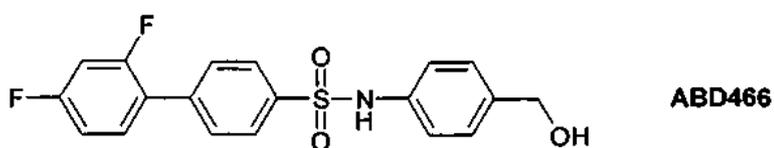
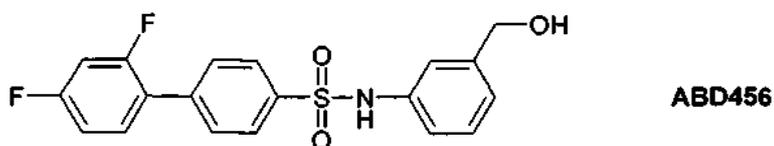
5 Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los inventores creen que esta acción puede ser a través de un mecanismo que implica el bloqueo de señalización de TNF α y/o IL-1 y/o RANKL.

Bifenilsulfonamidas

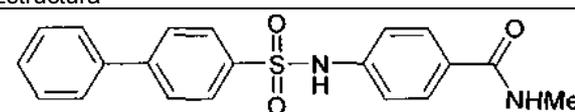
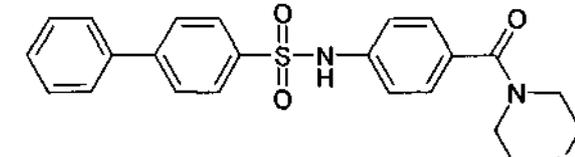
10 Greig *et al.*, 2004 y Greig *et al.*, 2006 describen una clase de bifenilalquilsulfonamidas como agentes antirresortivos para el tratamiento de enfermedades óseas, que incluye, por ejemplo, (5-hidroxipentil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD248**) y (4-hidroxi-butil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD256**) (mostrados a continuación).



20 Greig *et al.*, 2008 (aún sin publicar), describen una clase de bifenilalquilsulfonamidas, como agentes antirresortivos para el tratamiento de enfermedades óseas que incluye, por ejemplo, (3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD456**), (4-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD466**) y [3-(2-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-sulfónico (**ABD628**), mostrados a continuación.



25 Parece que se pueden conocer los compuestos de las fórmulas siguientes:

N.º	Estructura	N.º de registro
1		1022868-56-9
2		313238-50-5

Los presentes inventores han identificado una nueva clase de arilsulfonamidas, como se definen en el presente

documento, que tienen propiedades sorprendentes e inesperadas.

Los presentes inventores han identificado una nueva clase de arilsulfonamidas, como se definen en el presente documento, que tienen, entre otras cosas, una o más propiedades sorprendentes e inesperadas.

5 Sin desear quedas ligado a ninguna teoría concreta, los presentes inventores creen que los nuevos compuestos se han protegido contra la ruta metabólica principal que actúa sobre las bifenilarilsulfonamidas anteriores (específicamente, oxidación del alcohol terminal para dar un ácido carboxílico) mediante la adición de un grupo bloqueante adecuado en esta región. Además de la mejora sustancial resultante en la estabilidad metabólica, estos grupos bloqueantes también se han seleccionado para proporcionar una mejora sustancial en la solubilidad acuosa de los compuestos. Si un fármaco ha de mostrar actividad oral, en primer lugar ha de solvatar, para permitir su absorción a través del tracto gastrointestinal. En segundo lugar, el fármaco debe ser lo suficientemente resistente al metabolismo de primer pase por las enzimas metabólicas contenidas en el hígado como para poder entrar en la circulación y permitir que alcance a la diana biológica en cantidades suficientes. En tercer lugar, el fármaco debe ser lo suficientemente potente contra la diana biológica como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La optimización de las propiedades farmacocinéticas (acción del organismo sobre el fármaco) de un fármaco es un obstáculo en el desarrollo igualmente complicado en comparación con la optimización de las propiedades farmacodinámicas (acción del fármaco sobre el organismo). Al mejorar tanto la solubilidad como la estabilidad, con una pérdida de potencia escasa o nula contra la diana biológica, los nuevos compuestos divulgados en el presente documento muestran mejoras sustanciales en sus propiedades como agentes terapéuticos orales, en comparación con los compuestos previos identificados anteriormente. Los nuevos compuestos combinan las características requeridas de los agentes activos por vía oral para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o para el tratamiento de la pérdida ósea.

25

Sumario de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a determinados compuestos de aril-fenil-sulfonamido-fenileno (por conveniencia, denominados en conjunto en el presente documento como "compuestos APSAP"), como se describen en el presente documento.

30

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

35

También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto APSAP, como se describe en el presente documento y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

55 En el presente documento también se describe un método de inhibición de la reabsorción ósea, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto células en el microambiente óseo con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento.

60 En el presente documento también se describe un método de tratamiento que comprende la administración a un sujeto que necesite el tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica.

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

65 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en tratamiento.

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

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

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos inflamatorios y autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante y similares.

15 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de trastornos asociados a pérdida ósea, tales como pérdida ósea asociada a activación excesiva de osteoclastos en artritis reumatoide; osteoporosis; enfermedad ósea asociada a cáncer; enfermedad de Paget; y similares.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una malignidad hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin), por ejemplo, una malignidad hematológica, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin) asociado a la activación de NPkB, con señalización de NFkB aberrante o con inflamación, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides y melanoma asociado a la activación de NFkB, con la señalización de NPkB aberrante, o con inflamación, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una malignidad hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, una malignidad hematológica, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociada a la inactivación o deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado a la inactivación o deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

45 En una realización, el tratamiento es parte del tratamiento mediante terapia de combinación, por ejemplo, en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

50 En el presente documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, preferentemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto.

55 En el presente documento también se describe un compuesto APSAP *que puede obtenerse* mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un compuesto APSAP obtenido mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

60 También se describen en el presente documento nuevos intermedios, como se describen en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de dichos nuevos intermedios, como se describen en el presente documento, en los métodos descritos en el presente documento.

65 Como apreciará un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención

también se referirán a otro aspecto de la invención.

Breve descripción de los dibujos

5 La figura 1 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto de AFSF ABD789 (■) después de la administración oral (1 mg/kg) a un modelo de rata.

La figura 2 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (ng/ml) del compuesto de AFSF ABD789 (■) después de la administración intravenosa (1 mg/kg) a un modelo de rata.

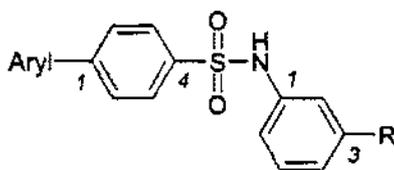
10 La figura 3 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (µg/ml) del compuesto de referencia ABD455 (■) después de la administración oral 2,5 mg/kg a un modelo de rata.

15 La figura 4 es un gráfico que muestra la concentración media en plasma (µg/ml) del compuesto de referencia ABD455 (■) después de la administración intravenosa 2,5 mg/kg a un modelo de rata.

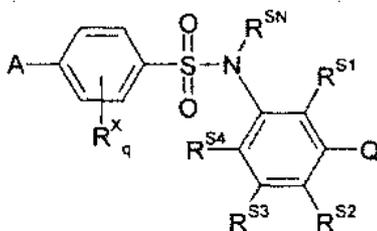
Descripción detallada de la invención

Compuestos

20 Los compuestos de la presente invención están estructuralmente relacionados con la (3-sustituido-fenil) amida del ácido 1-(aril)-fenil-4-sulfónico:

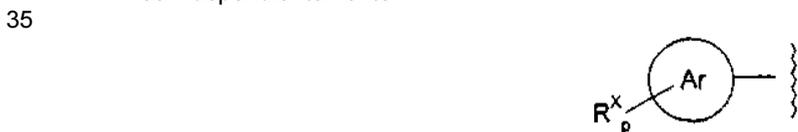


25 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula y a sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos (denominados de forma colectiva en el presente documento como aril-fenil-sulfonamido-fenileno" o "compuestos APSAP"):



30 en donde:

-A es independientemente:



-Ar es independientemente fenilo, piridinilo o pirimidinilo; y p es independientemente un número entero de 0 a 3;

40 y en donde:

q es independientemente un número entero de 0 a 3;

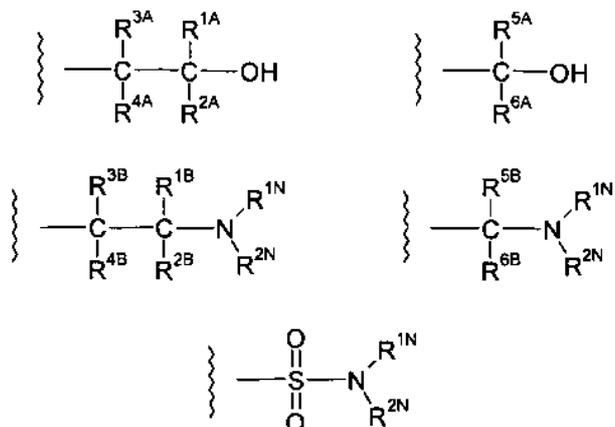
45 y en donde:

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

y en donde:

- 5 -R^{S1} es independientemente -H
 -R^{S2} es independientemente -H
 -R^{S3} es independientemente -H
 -R^{S4} es independientemente -H

y en donde -Q se selecciona independientemente entre:



10 en donde:

- 15 cada -R^{1N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{CN} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 o:

- 20 -NR^{1N}R^{2N} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 -R^{1A} es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{2A} es independientemente -H, -R^C o -R^F;

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

- R^{3A} es independientemente -R^C, -R^F o -R^J; y
 -R^{4A} es independientemente -H, -R^C o -R^F;

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

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

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

- R^{1B} es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{2B} es independientemente -H, -R^C o -R^F;

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

- R^{3B} es independientemente -H, -R^C, -R^F, -OH u -OR^O; y
 -R^{4B} es independientemente -H, -R^C o -R^F;

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

- R^{5B} es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{6B} es independientemente -H, -R^C o -R^F;

50 o -R^{5B} y -R^{6B} juntos forman un grupo alquileno C₂₋₄ alifático saturado;
 cada -R^C es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

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

-R^O es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 -R^J es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN1,2}, o -NR^{JN2R^{JN3}};

5

cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1}, -R^{J2}-OH, -R^{J2}-O-R^{J1};
 cada -R^{J1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 cada -R^{J2} es independientemente alquileno C₂₋₄ alifático saturado;

10

-NR^{JN2R^{JN3}} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en donde cada -R^X es independientemente:

15

-F, -Cl, -Br, -I,
 -R^{XX},

-OH, -OR^{XX},
 -SH, -SR^{XX},

20

-CF₃, -OCF₃, -SCF₃,
 -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX,2}, -NR^{YYR^{ZZ}},

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

25

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX,2}, -C(=O)NR^{YYR^{ZZ}},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX,2}, -OC(=O)NR^{YYR^{ZZ}},

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

30

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX,2}, -NHC(=O)NR^{YYR^{ZZ}},
 -NR^{XX}C(=O)NH₂, -NR^{XX}C(=O)NHR^{XX},

-NR^{XX}C(=O)NR^{XX,2}, -NR^{XX}C(=O)NR^{YYR^{ZZ}},
 -CN,

35

-NO₂,
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX,2}, -S(=O)₂NR^{YYR^{ZZ}},
 -S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX}, -OS(=O)₂R^{XX}, -S(=O)₂OH o -S(=O)₂OR^{XX};

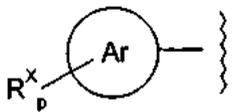
en donde:

40

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

45 El grupo -A

En una realización, -A es independientemente:



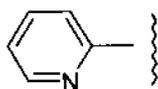
50

En una realización, -Ar es independientemente fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

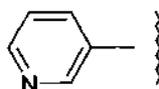
En una realización, -Ar es independientemente fenilo.

55

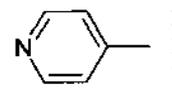
En una realización, -Ar es independientemente piridinilo.
 En una realización, -Ar es independientemente piridin-2-ilo.
 En una realización, -Ar es independientemente piridin-3-ilo.
 En una realización, -Ar es independientemente piridin-4-ilo.



piridin-2-ilo



piridin-3-ilo

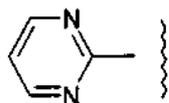


piridin-4-ilo

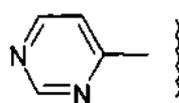
En una realización, -Ar es independientemente pirimidinilo. En una realización, -Ar es independientemente pirimidin-2-ilo.

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

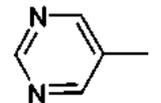
5 En una realización, -Ar es independientemente pirimidin-5-ilo.



pirimidin-2-ilo



pirimidin-4-ilo



pirimidin-5-ilo

Sustituyentes en -Ar

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

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

En una realización, p es independientemente 0.

15

En una realización, p es independientemente 1.

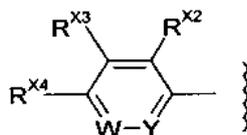
En una realización, p es independientemente 2.

20 En una realización, p es independientemente 3.

El grupo -A: Fenilo y piridinilo

En una realización, -A es independientemente:

25



en donde:

30 =W- es -CH= o -CR^W= e -Y= es -CH= o -CR^Y=; o

=W- es -CH= o -CR^W= e -Y= es -N=; o

=W- es -N= y -Y= es -CH= o -CR^Y=;

-R^W es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^Y es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

35 -R^{X2} es independientemente -H o -R^{X2S};

-R^{X3} es independientemente -H o -R^{X3S};

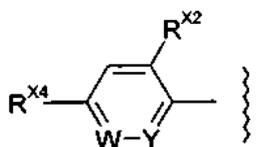
-R^{X4} es independientemente -H o -R^{X4S};

-R^{X2S} es independientemente -R^X;

40 -R^{X3S} es independientemente -R^X; y

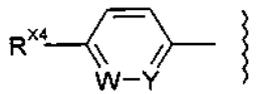
-R^{X4S} es independientemente -R^X.

En una realización, -A es independientemente:

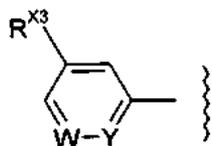


45

En una realización, -A es independientemente:

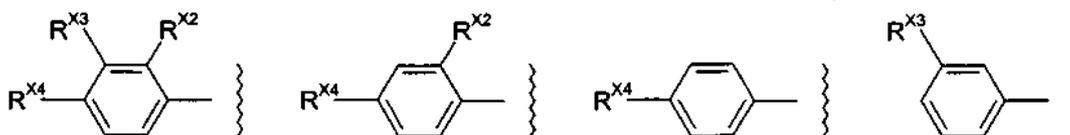


5 En una realización, -A es independientemente:



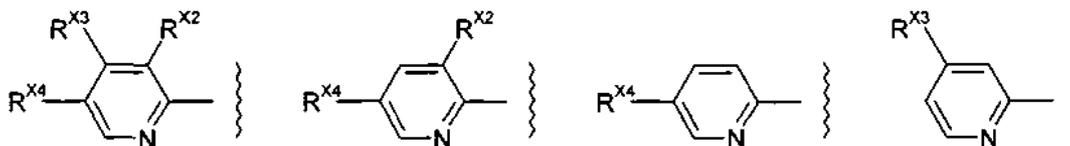
10 El grupo -A: Fenilo y piridinilo: los grupos =W- e -Y=

En una realización, =W- es -CH= o -CR^W= e -Y= es -CH= o -CR^Y=. En una realización, =W- es -CH= e -Y= es -CH=, como en, por ejemplo:



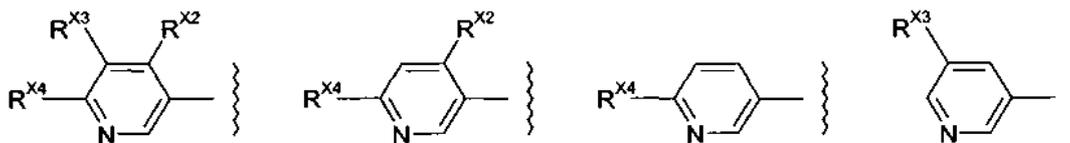
15

En una realización, =W- es -CH= o -CR^W= e -Y= es -N=. En una realización, =W- es -CH= e -Y= es -N=, como en, por ejemplo:



20

En una realización, =W- es -N= e -Y= es -CH= o -CR^Y=. En una realización, =W- es -N= e -Y= es -CH=, como en, por ejemplo:



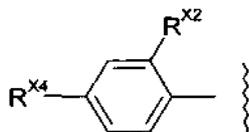
25

En una realización, -R^W, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado. En una realización, -R^W, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

30 En una realización, -R^Y, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado. En una realización, -R^Y, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

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

35 En una realización, -A es independientemente:



en donde:

40 -R^{X2} es independientemente -H o

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

5 El grupo -R^{X2}

En una realización, -R^{X2}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{X2S}.

En una realización, -R^{X2}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{X2S}.

10

En una realización, -R^{X2}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

El grupo -R^{X3}

15 En una realización, -R^{X3}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{X3S}.

En una realización, -R^{X3}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{X3S}.

En una realización, -R^{X3}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

20

El grupo -R^{X4}

En una realización, -R^{X4}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{X4S}.

25 En una realización, -R^{X4}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{X4S}.

En una realización, -R^{X4}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

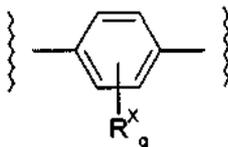
Grupo fenileno principal

30

Para evitar cualquier duda, el grupo fenileno principal es el grupo fenileno que enlaza el grupo -A, a la izquierda, con el grupo -S(=O)₂N(R^SN)(DQ), a la derecha.

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

35



En una realización, q es independientemente un número entero de 0 a 3. En una realización, q es independientemente un número entero de 1 a 3.

40

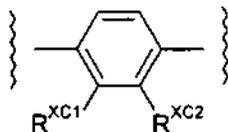
En una realización, q es independientemente 0.

En una realización, q es independientemente 1.

En una realización, q es independientemente 2.

En una realización, el grupo fenileno principal es:

45



en donde:

50

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

- R^{XC2} es independientemente -H o -R^X.

En una realización:

55

-R^{XC1} es independientemente -H o

-R^X; y -R^{XC2} es independientemente -H;

o:

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

5

o:

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

10

En una realización:

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

15

En una realización:

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

20

En una realización:

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

25

El grupo -R^X

En una realización, cada -R^X, en el caso de estar presente, es independientemente:

30

-F, -Cl, -Br, -I,
-R^{XX},

-OH, -OR^{XX},
-SH, -SR^{XX},

35

-CF₃, -OCF₃, -SCF₃,
-NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX2}, -NR^{YYRZZ},

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

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX2}, -C(=O)NR^{YYRZZ},

-OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX2}, -OC(=O)NR^{YYRZZ},

40

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

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX2}, -NHC(=O)NR^{YYRZZ},

-NR^{XX}C(=O)NH₂, -NR^{XX}C(=O)NHR^{XX}, -NR^{XX}C(=O)NR^{XX2}, -NR^{XX}C(=O)NR^{YYRZZ},

-CN,

45

-NO₂,
-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX2}, -S(=O)₂NR^{YYRZZ},

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

en donde:

50

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

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

55

En una realización, cada -R^X, en el caso de estar presente, es independientemente:

60

-F, -Cl, -Br, -I,
-R^{XX},

-OH, -OR^{XX},
-SH, -SR^{XX},

-CF₃, -OCF₃, -SCF₃,

-NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX2}, -NR^{YYRZZ},

65

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

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

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX2}, -C(=O)NR^{YYRZZ},
 -CN,
 -NO₂,
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX2}, o -S(=O)₂NR^{YYRZZ}.

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

10 En una realización, cada -R^X, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OR^{XX}, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -CN o -NO₂.

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

15 En una realización, cada -R^X, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OR^{XX}, -SR^{XX}, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, cada -R^{XX}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado, fenilo o bencilo.

20 En una realización, cada -R^{XX}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado. En una realización, cada -R^{XX}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

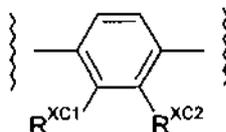
25 En una realización, cada -NR^{YYRZZ}, en el caso de estar presente, es independientemente pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

30 En una realización, cada -NR^{YYRZZ}, en el caso de estar presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

Sustituyentes del grupo fenileno principal

En una realización, el grupo fenileno principal es:

35



en donde:

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

donde cada -R^{XCC} es independientemente:

45 -F, -Cl, -R^{XCCC}, -OR^{XCCC}, -CF₃, -OCF₃;

en donde cada -R^{XCCC} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización:

50

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

o:

55

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

o:

60

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

En una realización:

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

5

En una realización:

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

10

En una realización:

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

15

En una realización, cada -R^{XCC}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl o -R^{XCCC}.

En una realización, cada -R^{XCC}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{XCC}.

20 En una realización, cada -R^{XCCC}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me, -Et, -nPr o -iPr. En una realización, cada -R^{XCCC}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

El grupo -R^{X2S}

25 En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^X.

En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃, en donde cada -R^{XA} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

30 En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl o -CF₃.

En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F o -Cl.

35 En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F.

En una realización, -R^{X2S}, en el caso de estar presente, es independientemente -Cl.

El grupo -R^{X3S}

40 En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^X.

En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃, en donde cada -R^{XA} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

45 En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl o -CF₃.

50 En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F o -Cl.

En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F.

En una realización, -R^{X3S}, en el caso de estar presente, es independientemente -Cl.

El grupo -R^{X4S}

55 En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^X.

En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -SR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃, en donde cada -R^{XA} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

60

En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XA}, -OR^{XA}, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, u -OCF₃.

En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F, -Cl o -CF₃.

65 En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F o -Cl.

En una realización, -R^{X4S}, en el caso de estar presente, es independientemente -F.

En una realización, $-R^{X4S}$, en el caso de estar presente, es independientemente -Cl.

En una realización, $-R^{X2S}$ y $-R^{X4S}$, en el caso de estar presente, son cada uno independientemente -F.

En una realización, $-R^{X2S}$ y $-R^{X4S}$, en el caso de estar presente, son cada uno independientemente -Cl.

5

El grupo $-R^{XA}$

En una realización, cada $-R^{XA}$, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

10

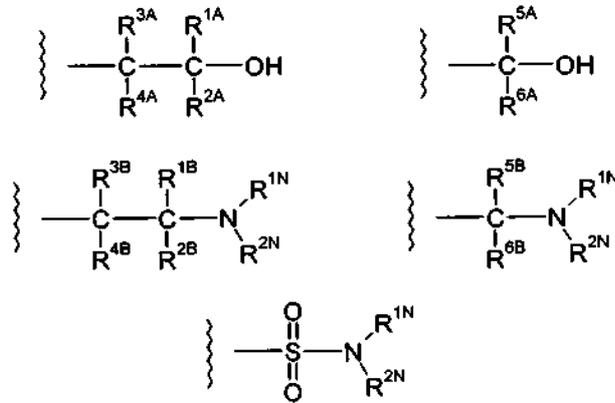
En una realización, cada $-R^{XA}$, en el caso de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

En una realización, cada $-R^{XA}$, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

El grupo -Q

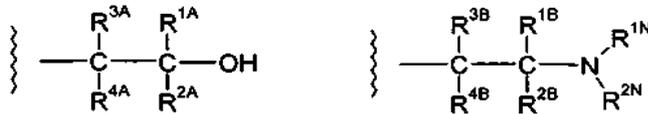
15

En una realización, -Q se selecciona independientemente entre:



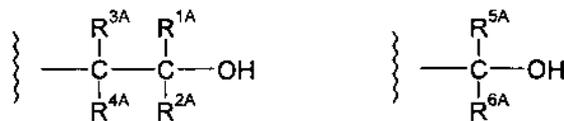
20

En una realización, -Q se selecciona independientemente entre:



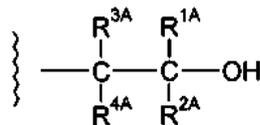
25

En una realización, -Q se selecciona independientemente entre:



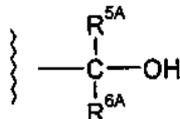
30

En una realización, -Q es independientemente:

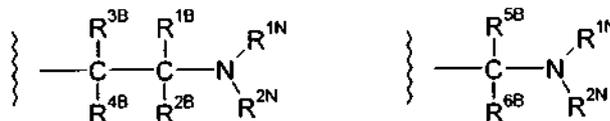


35

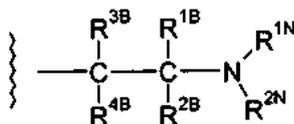
En una realización, -Q es independientemente:



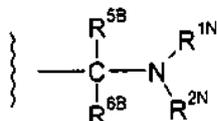
En una realización, -Q se selecciona independientemente entre:



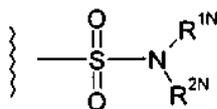
5 En una realización, -Q es independientemente:



10 En una realización, -Q es independientemente:



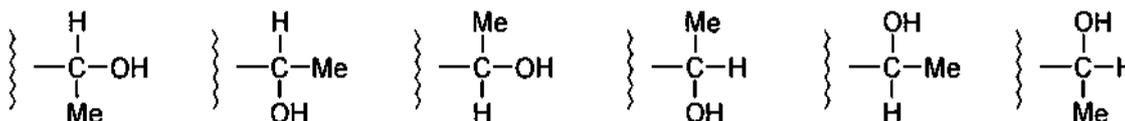
En una realización, -Q es independientemente:



15

Para evitar cualquier duda, en caso de que no se indique la estereoquímica, están incluidas todas las posibles conformaciones.

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



incluye ambos estereoisómeros:

25

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

En una realización:



30

cada -R^{1N}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{CN}; y
 cada -R^{CN}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 o:

35

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

40

En una realización:

cada -R^{1N}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^{CN}; y

cada $-R^{2N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$ o $-R^{CN}$.

En una realización:

- 5 cada $-R^{1N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$ o $-R^{CN}$; y cada $-R^{2N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$.

En una realización:

- 10 cada $-R^{1N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-R^{CN}$; y cada $-R^{2N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$.

En una realización:

- 15 cada $-R^{1N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-R^{CN}$; y cada $-R^{2N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-R^{CN}$.

En una realización:

- 20 cada $-R^{1N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$; y cada $-R^{2N}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$.

- 25 En una realización, $-NR^{1NR^{2N}}$, en el caso de estar presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

- 30 En una realización, $-NR^{1NR^{2N}}$, en el caso de estar presente, es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, $-NR^{1NR^{2N}}$, en el caso de estar presente, es independientemente morfolino.

- 35 En una realización, cada $-R^{CN}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-Me$ o $-Et$.
En una realización, cada $-R^{CN}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-Me$.

En una realización, $-NR^{1NR^{2N}}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHEt$, $-NEt_2$, pirrolidino o morfolino.

- 40 En una realización, $-NR^{1NR^{2N}}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, o morfolino.

Los grupos $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$

- 45 En una realización:

$-R^{1A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$, $-R^C$ o $-R^F$;
o $-R^{1A}$ y $-R^{2A}$, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C_{2-4} alifático saturado.

50

En una realización:

$-R^{1A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$, $-R^C$ o $-R^F$; y
 $-R^{2A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$, $-R^C$ o $-R^F$.

55

En una realización:

$-R^{1A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$ o $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$ o $-R^C$.

60

En una realización:

$-R^{1A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$ o $-R^C$; y
 $-R^{2A}$, en el caso de estar presente, es independientemente $-H$.

65

En una realización:

-R^{1A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{2A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

5 -R^{1A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{2A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

10 -R^{1A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
 -R^{2A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización, -R^{1A} y -R^{2A}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

15 En una realización, -R^{1A} y -R^{2A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{1A} y -R^{2A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

20 Los grupos -R^{3A} y -R^{4A}

En una realización:

25 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C -R^F, o -R^J; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F;
 o -R^{3A} y -R^{4A}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

30 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C o -R^J; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

35 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^J; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

40 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^J; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

45 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^J; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

50 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

55 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

60 -R^{3A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{4A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

65 En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -

CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{3A} y -R^{4A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

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

En una realización:

- 10 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C o -R^F; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F;
 o -R^{5A} y -R^{6A}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

- 15 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C o -R^F; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

- 20 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

- 25 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

- 30 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

- 35 -R^{5A}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^F; y
 -R^{6A}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

- 40 En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{5A} y -R^{6A}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

45 Los grupos -R^{1B} y -R^{2B}

En una realización:

- 50 -R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F;
 o -R^{1B} y -R^{2B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

- 55 -R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

- 60 -R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
 -R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

- 65 -R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
 -R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

-R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
-R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

5

En una realización:

-R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
-R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

10

En una realización:

-R^{1B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
-R^{2B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

15

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-

20

En una realización, -R^{1B} y -R^{2B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

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

25 En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C, -R^F, -OH u -OR^O; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F;
o -R^{3B} y -R^{4B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

30

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C, -R^F, -OH u -OR^O; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F.

35

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C-OH u -OR^O; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

40

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -OH u -OR^O; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

45

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -OH u -OR^O; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

50

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -OH; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

55

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

60

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
-R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

65

En una realización:

-R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
 -R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

5 -R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

10 -R^{3B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
 -R^{4B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

15 En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{3B} y -R^{4B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

20 Los grupos -R^{5B} y -R^{6B}

En una realización:

25 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F;
 o -R^{5B} y -R^{6B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización:

30 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H, -R^C o -R^F.

En una realización:

35 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C.

En una realización:

40 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H o -R^C; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización:

45 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

50 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^C.

En una realización:

55 -R^{5B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H; y
 -R^{6B}, en el caso de estar presente, es independientemente -H.

En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, en el caso de estar presente, juntos forman un grupo alquileo C₂₋₄ alifático saturado.

60 En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En una realización, -R^{5B} y -R^{6B}, en el caso de estar presente, juntos forman -CH₂CH₂-.

65 El grupo -R^O

En una realización, -R^O, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, -R^O, en el caso de estar presente, es independientemente -Me o -Et.

- 5 En una realización, -R^O, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

El grupo -R^C

En una realización, cada -R^C, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

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

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

- 15 El grupo -R^F

En una realización, cada -R^F, en el caso de estar presente, es independientemente fluoroalquilo C₁₋₄ alifático saturado.

- 20 En una realización, cada -R^F, en el caso de estar presente, es independientemente -CF₃, -CH₂CF₃, o -CH₂CH₂F. En una realización, cada -R^F, en el caso de estar presente, es independientemente -CF₃.

El grupo -R^J

- 25 En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN1}₂, o -NR^{JN2}R^{JN3}.

En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1}, o -NR^{JN1}₂.

En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NH₂ o -NHR^{JN1}.

- 30 En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NH₂.
En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NHR^{JN1},
En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NR^{JN1}₂.
En una realización, -R^J, en el caso de estar presente, es independientemente -NR^{JN2}R^{JN3}.

- 35 En una realización:

cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{J1}, -R^{J2}-OH, -R^{J2}-O-R^{J1};

cada -R^{J1}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado; y

cada -R^{J2}, en el caso de estar presente, es independientemente alquileno C₂₋₄ alifático saturado.

- 40 En una realización, cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente -R^{J1},

En una realización, cada -R^{J1}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

- 45 En una realización, cada -R^{J1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me, -Et o -iPr.
En una realización, cada -R^{J1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me o -Et.
En una realización, cada -R^{J1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

En una realización, cada -R^{J2}, en el caso de estar presente, es independientemente alquileno C₂₋₄ alifático saturado.

- 50 En una realización, cada -R^{J2}, en el caso de estar presente, es independientemente -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.
En una realización, cada -R^{J2}, en el caso de estar presente, es independientemente -CH₂CH₂-.

En una realización, cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me, -Et o -iPr.

- 55 En una realización, cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me o -Et.
En una realización, cada -R^{JN1}, en el caso de estar presente, es independientemente -Me.

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

- 65 En una realización, -NR^{JN2}R^{JN3}, en el caso de estar presente, es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, $-NR^{JN2}R^{JN3}$, en el caso de estar presente, es independientemente morfolino.

En una realización, $-R^J$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHet$, $-NEt_2$, $-NH(nPr)$, $-N(nPr)_2$, $-NH(iPr)$, $-N(iPr)_2$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OCH_3)$, piperidino, piperazino o morfolino.

5 En una realización, $-R^J$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-NHet$, $-NEt_2$, $-NH(nPr)$, $-N(nPr)_2$, $-NH(iPr)$, $-N(iPr)_2$, piperidino, piperazino o morfolino.

En una realización, $-R^J$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$ o morfolino.

10 En una realización, $-R^J$, en el caso de estar presente, es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$.

El grupo -Q: Algunas realizaciones preferidas

15 En una realización, -Q es independientemente:

-CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -CH(CF₃)OH, -(cicloprop-1,1-di-il)OH,
 -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH,
 -CH(NHEt)CH₂OH, -CH(NEt₂)CH₂OH,
 20 -CH(morfolino)CH₂OH,
 -CH(NHCH₂CH₂OH)CH₂OH, -CH(NHCH₂CH₂OMe)CH₂OH,
 -C(Me)(NH₂)CH₂OH,
 -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂NHEt, -CH₂NEt₂,
 -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHMe, -CH₂CH₂NMe₂,
 25 -CH(OH)CH₂NH₂, -CH(OH)CH₂NHMe, -CH(OH)CH₂NMe₂, -CH(OH)CH₂(morfolino),
 -S(=O)₂NH₂ o -S(=O)₂(pirrolidino).

En una realización, -Q es independientemente:

30 -CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -CH(CF₃)OH, -(cicloprop-1,1-di-il)OH,
 -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH, -CH(morfolino)CH₂OH,
 -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂,
 -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHMe, -CH₂CH₂NMe₂,
 35 -CH(OH)CH₂NH₂, -CH(OH)CH₂NHMe, -CH(OH)CH₂NMe₂, -CH(OH)CH₂(morfolino) o -S(=O)₂NH₂.

En una realización, -Q es independientemente:

40 -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH, -CH(NHEt)CH₂OH, -CH(NEt₂)CH₂OH, -
 CH(morfolino)CH₂OH,
 -CH(OH)CH₂NH₂, -CH(OH)CH₂NHMe, -CH(OH)CH₂NMe₂ o -CH(OH)CH₂(morfolino).

En una realización, -Q es independientemente:

45 -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH, -CH(morfolino)CH₂OH,
 -CH(OH)CH₂NH₂, -CH(OH)CH₂NHMe, -CH(OH)CH₂NMe₂ o -CH(OH)CH₂(morfolino).

En una realización, -Q es independientemente -CH(Me)OH, -C(Me)₂OH, -CH(CF₃)OH o -(cicloprop-1,1-di-il)OH.

50 En una realización, -Q es independientemente -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH, -
 CH(NHEt)CH₂OH, -CH(NEt₂)CH₂OH o -CH(morfolino)CH₂OH.

En una realización, -Q es independientemente -CH(NH₂)CH₂OH, -CH(NHMe)CH₂OH, -CH(NMe₂)CH₂OH o -
 CH(morfolino)CH₂OH.

55 En una realización, -Q es independientemente -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, -CH₂NHEt o -CH₂NEt₂.

En una realización, -Q es independientemente -CH₂NH₂, -CH₂NHMe o -CH₂NMe₂.

60 En una realización, -Q es independientemente -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHMe, -CH₂CH₂NMe₂, -CH₂CH₂NHEt o -
 CH₂CH₂NEt₂.

En una realización, -Q es independientemente -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NHMe o -CH₂CH₂NMe₂.

65 En una realización, -Q es independientemente -CH(OH)CH₂NH₂, -CH(OH)CH₂NHMe, -CH(OH)CH₂NMe₂, -
 CH(OH)CH₂(morfolino).

En una realización, -Q es independientemente -S(=O)₂NH₂ o -S(=O)₂(pirrolidino).

En una realización, -Q es independientemente -S(=O)NH₂.

5 El grupo -R^{SN}

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

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

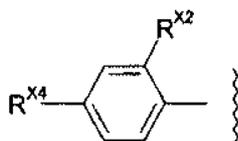
10

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

Algunas combinaciones preferidas - 1

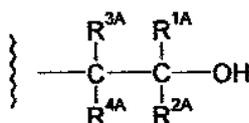
15 En una realización preferida:

-A es independientemente:



20

-Q es independientemente:

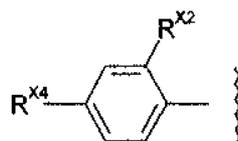


25

-R^{1A} es independientemente -H;
 -R^{2A} es independientemente -H;
 -R^{3A} es independientemente -R^J; y
 -R^{4A} es independientemente -H.

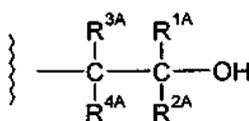
30 En una realización preferida:

-A es independientemente:



35

-Q es independientemente:



40

-R^{1A} es independientemente -H; -R^{2A} es independientemente -H;
 -R^{3A} es independientemente -R^J; -R^{4A} es independientemente -H;
 -R^{X2} es independientemente -F o -Cl;
 -R^{X4} es independientemente -F o -Cl; y
 -R^{SN} es independientemente -H o -Me.

45

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

50

En otras realizaciones preferidas, adicionalmente, -R^J es independientemente -NH₂, -NHMe, -NMe₂ o morfolino.

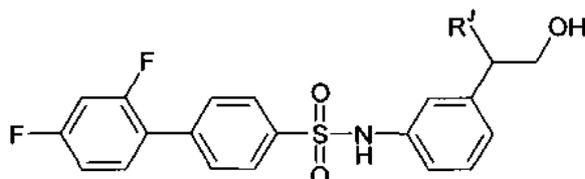
En otras realizaciones preferidas, adicionalmente, $-R^J$ es independientemente $-NH_2$, $-NHMe$ o $-NMe_2$.

En otras realizaciones preferidas, adicionalmente, $-R^J$ es independientemente $-NHMe$.

5 En otras realizaciones preferidas, adicionalmente, $-R^{X2}$ es independientemente $-F$ y $-R^{X4}$ es independientemente $-F$.

En otras realizaciones preferidas, adicionalmente, $-R^{SN}$ es independientemente $-H$.

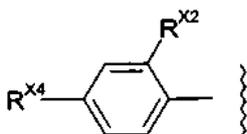
10 Por ejemplo, en una realización, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la siguiente fórmula y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:



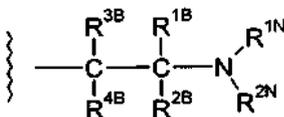
15 Algunas combinaciones preferidas - 2

En una realización preferida:

-A es independientemente:



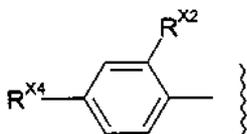
-Q es independientemente:



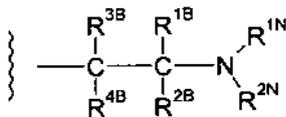
25
 - R^{1B} es independientemente $-H$;
 - R^{2B} es independientemente $-H$;
 - R^{3B} es independientemente $-OH$ u $-OR^o$; y
 - R^{4B} es independientemente $-H$.

30 En una realización preferida:

-A es independientemente:



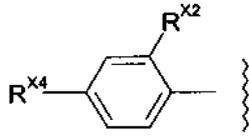
-Q es independientemente:



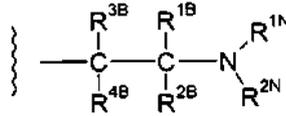
40
 - R^{1B} es independientemente $-H$;
 - R^{2B} es independientemente $-H$;
 - R^{3B} es independientemente $-OH$; y
 - R^{4B} es independientemente $-H$.

45 En una realización preferida:

-A es independientemente:



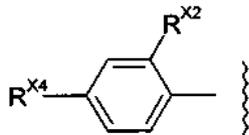
5 -Q es independientemente:



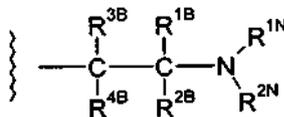
10 - R^{1B} es independientemente -H;
 - R^{2B} es independientemente -H;
 - R^{3B} es independientemente -OH;
 - R^{4B} es independientemente -H;
 cada - R^{1N} es independientemente -H o - R^{CN} y
 cada - R^{2N} es independientemente -H o - R^{CN} .

15 En una realización preferida:

-A es independientemente:



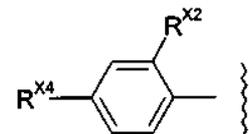
20 -Q es independientemente:



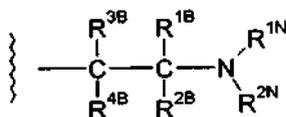
25 - R^{1B} es independientemente -H;
 - R^{2B} es independientemente -H;
 - R^{3B} es independientemente -OH;
 - R^{4B} es independientemente -H; cada - R^{1N} es independientemente -H o - R^{CN} ; cada - R^{2N} es independientemente -
 30 H o - R^{CN} ; - R^{X2} es independientemente -F o -Cl;
 - R^{X4} es independientemente -F o -Cl y - R^{SN} es independientemente -H o -Me.

En una realización preferida:

35 -A es independientemente:



40 -Q es independientemente:



- 5
10
- R^{1B} es independientemente -H;
 - R^{2B} es independientemente -H;
 - R^{3B} es independientemente -OH;
 - R^{4B} es independientemente -H;
 - cada -R^{1N} es independientemente -H o -Me;
 - cada -R^{2N} es independientemente -H o -Me;
 - R^{X2} es independientemente -F o -Cl;
 - R^{X4} es independientemente -F o -Cl; y
 - R^{SN} es independientemente -H o -Me.

Peso molecular

- 15
20
- En una realización, el compuesto APSAP tiene un peso molecular de 338 a 1200.
 - En una realización, el extremo inferior del intervalo es 350, 375, 400, 425, 450, 500.
 - En una realización, el extremo superior del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700 o 600.
 - En una realización, el intervalo es de 375 a 700.

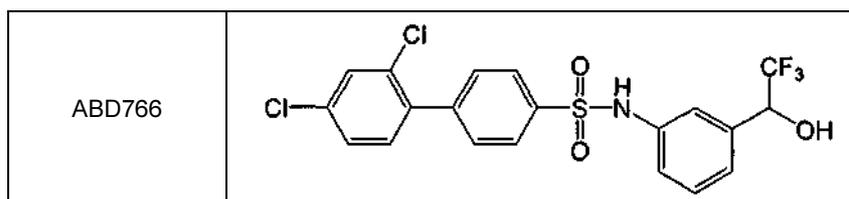
Combinaciones

- 25
30
35
- Se apreciará que determinadas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, -A, -Ar, -R^X, p, c, -R^{SN}, -R^{S1}, -R^{S2}, -R^{S3}, -R^{S4}, -Q, -R^{1A}, -R^{2A}, -R^{3A}, -R^{4A}, -R^{5A}, -R^{6A}, -R^{1B}, -R^{2B}, -R^{3B}, -R^{4B}, -R^{5B}, -R^{6B}, -R^{1N}, -R^{2N}, -R^{CN}, -NR^{1N}R^{2N}, -R^C, -R^F, -R^J, -R^O, -R^{JN1}, -R^{J1}, -R^{J2}, -NR^{JN2}R^{JN3}, -R^{XX}, -NR^{yy}R^{zz}, -R^{xxx}, =W-, -Y=, -R^W, -R^Y, -R^{X2}, -R^{X3}, -R^{X4}, -R^{X2S}, -R^{X3S}, -R^{X4S}, -R^{XA}, etc.) están abarcados de forma específica por la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se desvelaran de manera individual y explícita, en la medida en que dichas combinaciones incluyan compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse para actividad biológica). Además,

40 Realizaciones específicas

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

Compuesto n.º	Estructura
ABD707	
ABD708	
ABD709	



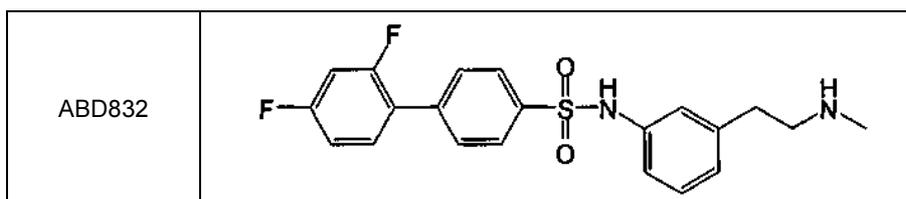
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:

Compuesto n.º	Estructura
ABD723	
ABD724	
ABD788	
ABD829	
ABD830	
ABD831	
ABD833	

ABD834	
ABD860	
ABD880 (referencia)	
ABD881	
ABD882 (referencia)	

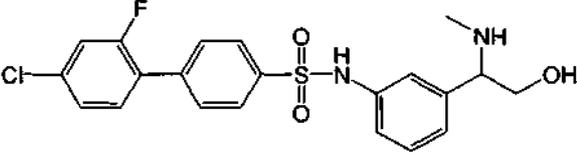
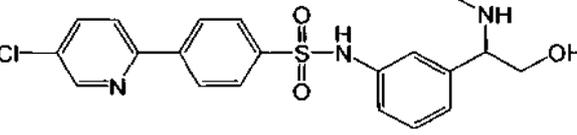
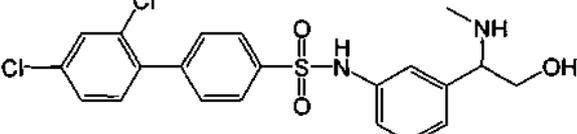
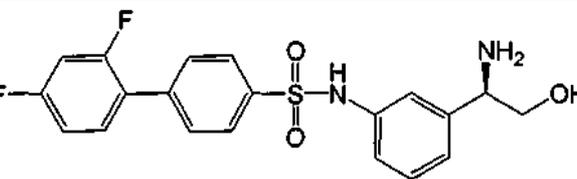
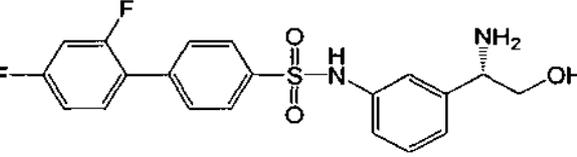
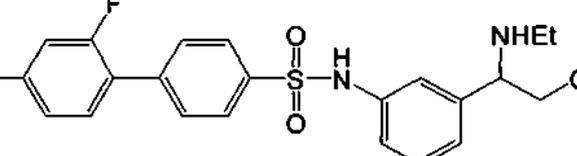
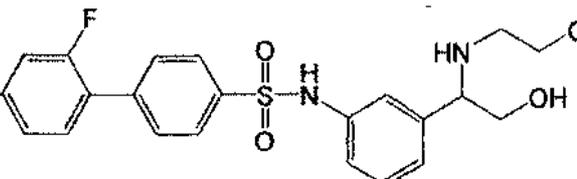
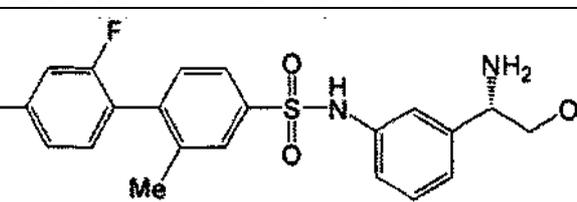
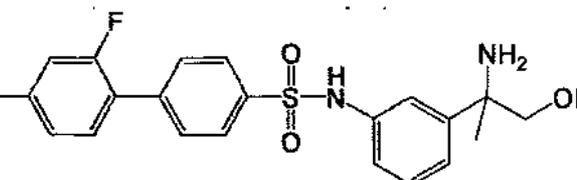
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:

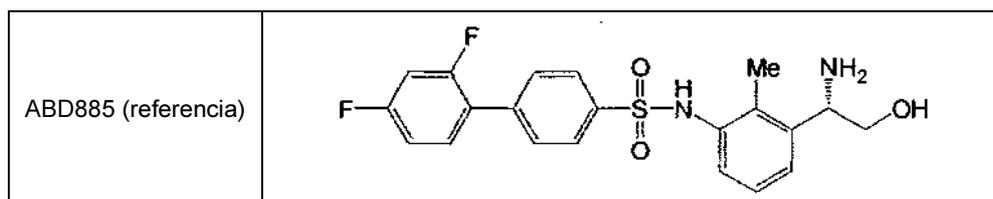
Compuesto n.º	Estructura
ABD782	
ABD783	
ABD784	
ABD785	



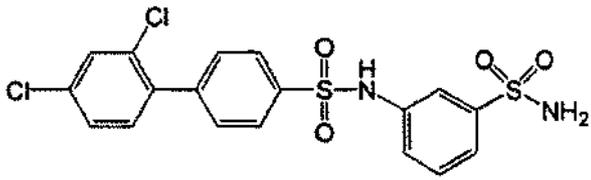
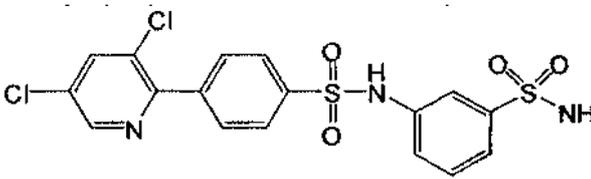
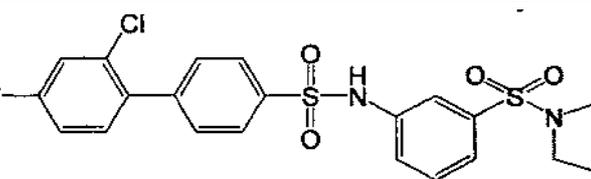
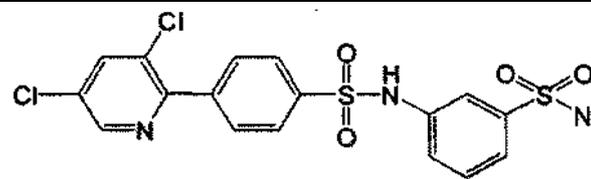
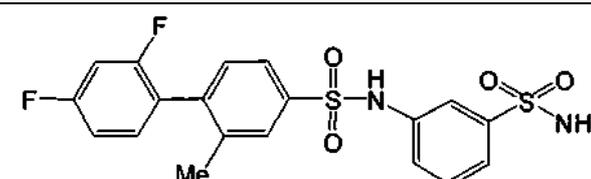
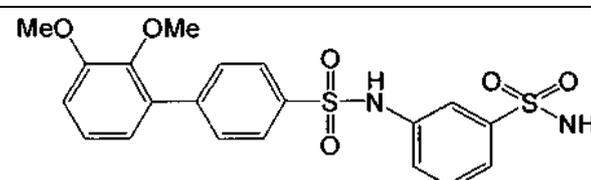
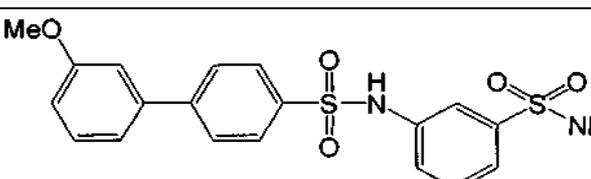
En una realización, los compuestos se seleccionan entre los compuestos de las siguientes fórmulas y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:

Compuesto n.º	Estructura
ABD789	
ABD790	
ABD791	
ABD792	
ABD810	
ABD811	
ABD850	

ABD851	
ABD852	
ABD853	
ABD854	
ABD855	
ABD857	
ABD858	
ABD859	
ABD862	



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

Compuesto n.º	Estructura
ABD751	
ABD758	
ABD760	
ABD805	
ABD866	
ABD867	
ABD869	

ABD870	
ABD871	
ABD872	
ABD873	
ABD874	
ABD875	
ABD879	

Quiralidad

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

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

10

Si no se indica ninguna configuración, entonces están incluidas ambas configuraciones.

Formas sustancialmente purificadas

15 También se describen en el presente documento compuestos APSAP, como se describen en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

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

20

menos un 98 % en peso, por ejemplo, al menos un 99 % en peso.

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

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

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

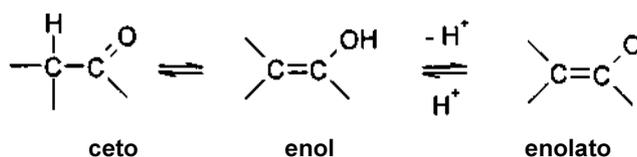
En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos un 60 % pura ópticamente (es decir, 60 % del compuesto, en una base molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado y el 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, al menos un 70 % ópticamente pura, por ejemplo,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

Isómeros

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo, pero sin limitación, formas *cis*- y *trans*; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sincinales y anticinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, hélice, sobre y media silla y combinaciones de las mismas, denominadas en lo sucesivo en el presente documento como "isómeros" ("o formas isoméricas").

Nótese que, a excepción de lo que se describe a continuación para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros", tal como se usa en el presente documento, los isómeros estructurales (o constitutivos) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de simplemente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De forma análoga, una referencia a ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas incluidas dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La anterior exclusión no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto-, enol- y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrados a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetirol, N-nitroso/hidroxiatio y nitro/aci-nitro.



Nótese que en el término "isómero" están específicamente incluidos compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye todas sus formas isoméricas, incluyendo sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas son tanto conocidos en la técnica como fácilmente obtenibles adaptando los métodos

enseñados en el presente documento o por métodos conocidos, de una manera conocida.

Sales

- 5 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se analizan 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⁻), entonces puede formarse una sal con un catión adecuado. Algunos ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺ y otros cationes tales como Al⁺³. Algunos ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ion amonio (es decir, NH₄⁺) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperizina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

- 20 Si es compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), entonces puede formarse una sal con un anión adecuado. Algunos ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

- 25 Algunos ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxi benzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluceptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalencarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laúrico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Algunos ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

- 35 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye sus formas de sal.

Solvatos e hidratos

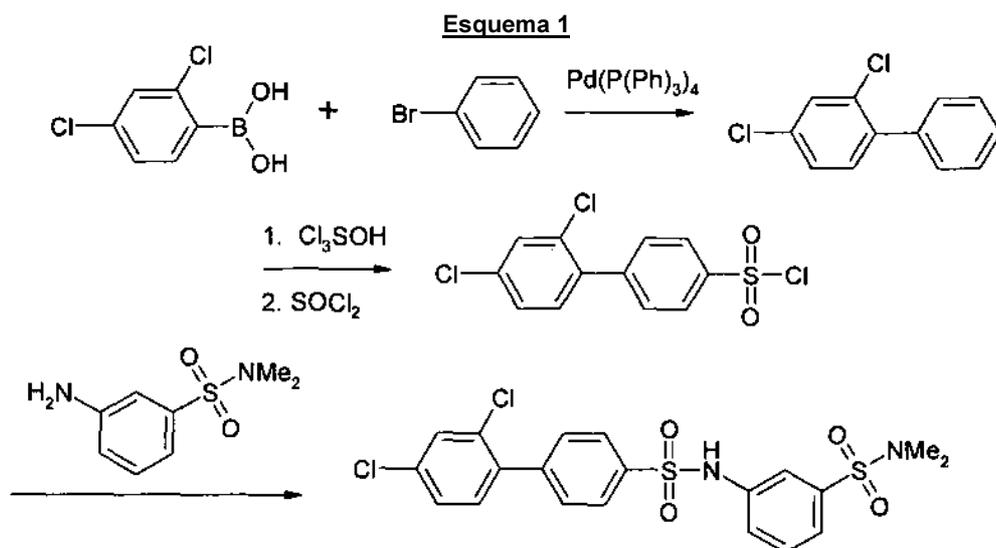
- 40 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manejar un solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido habitual para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, un compuesto, una sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato puede denominarse de forma conveniente como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

- 45 A menos que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular también incluye sus formas de solvato e hidrato.

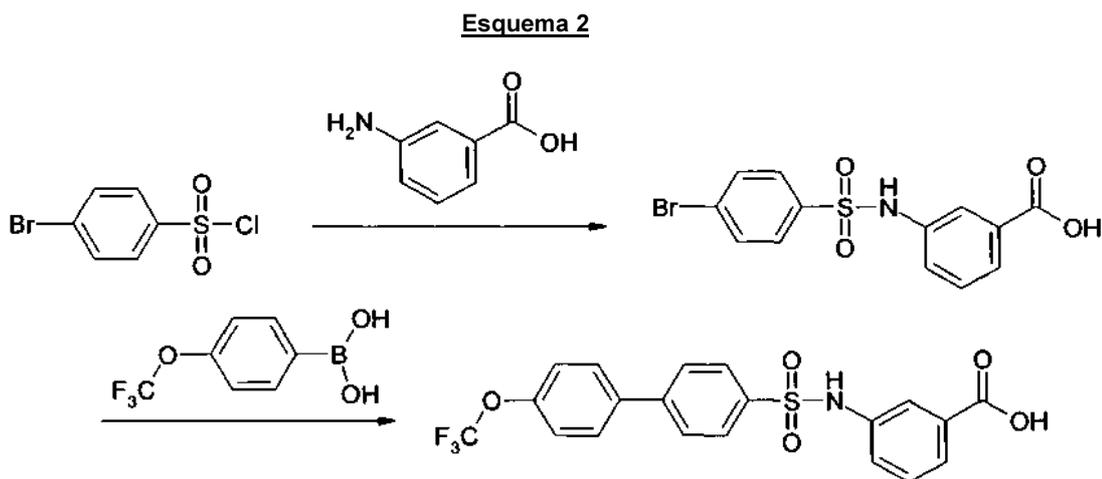
Síntesis química

- 50 Se describen en el presente documento algunos métodos para la síntesis química de compuestos APSAP de la presente invención. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas para facilitar la síntesis de compuestos APSAP adicionales de la presente invención.

- 55 En un enfoque, se prepara un compuesto de bifenilo apropiado a partir de un ácido borónico y bromobenceno mediante un acomplamiento de Suzuki, por ejemplo, como se describe en O'Brien *et al.*, 2000. El bifenilo se sulfonila usando ácido clorosulfónico para dar el correspondiente ácido sulfónico. El ácido se hace reaccionar después con cloruro de tionilo para dar el cloruro de arilsulfonilo correspondiente. Finalmente el cloruro de sulfonilo se acopla con una amina para dar la sulfonamida correspondiente. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



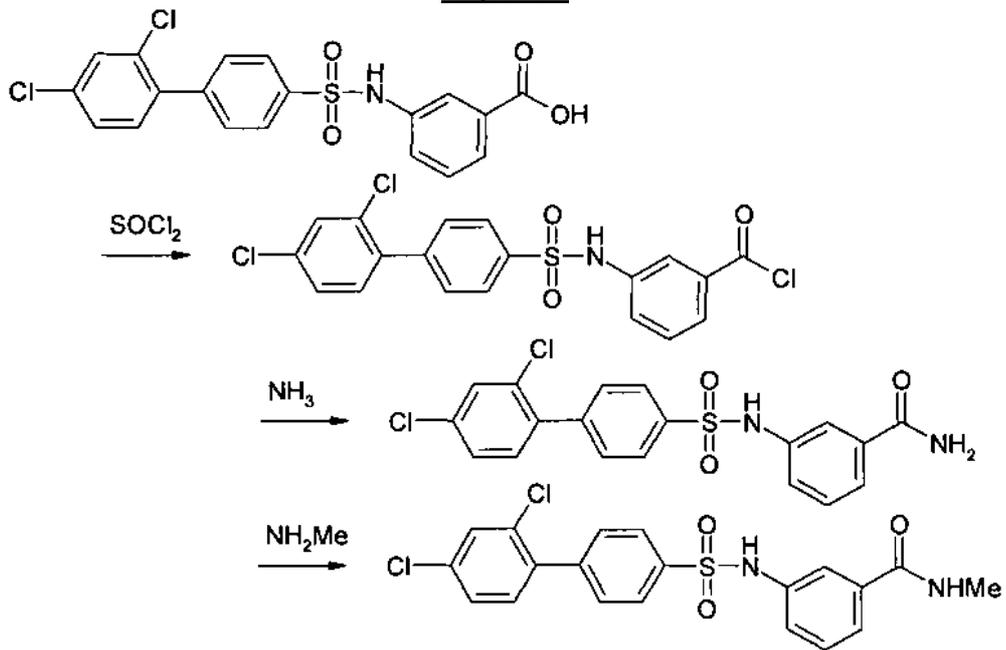
- 5 En otro enfoque, puede formarse primero la sulfonamida, a partir de un cloruro de bromobencenosulfonilo adecuado y amina y prepararse después el compuesto de bifenilo mediante metodología de Suzuki similar. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



10

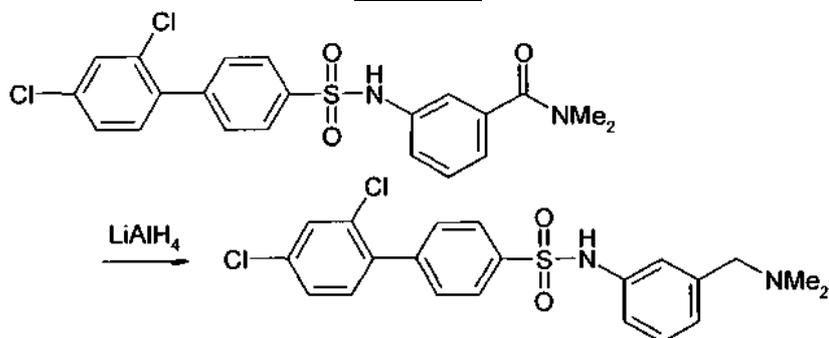
- 15 En otro enfoque, el ácido carboxílico puede sustituirse por una amida, mediante cloración del ácido seguida de acoplamiento con la amina deseada. Por ejemplo puede clorarse el ácido por reflujo con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente tal como tolueno o DCM, seguido de acoplamiento con amoniaco o metilamina en un disolvente tal como THF. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

Esquema 3



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

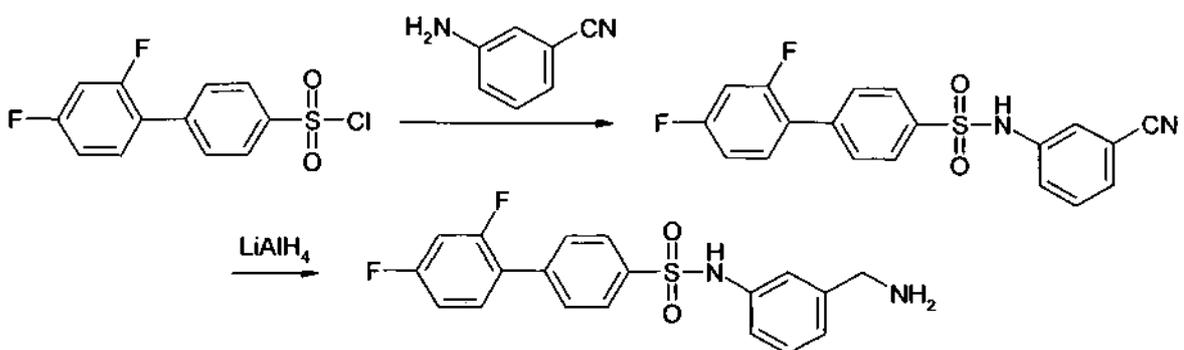
Esquema 4



10 En otro enfoque, el grupo amino se prepara por reducción del correspondiente derivado de cianofenilo, por ejemplo, con un agente reductor tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como THF. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

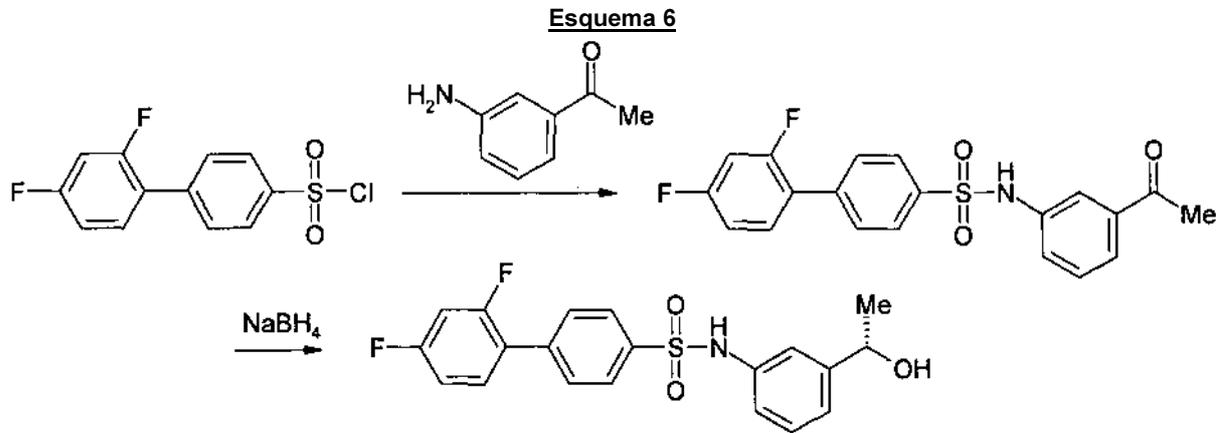
15

Esquema 5

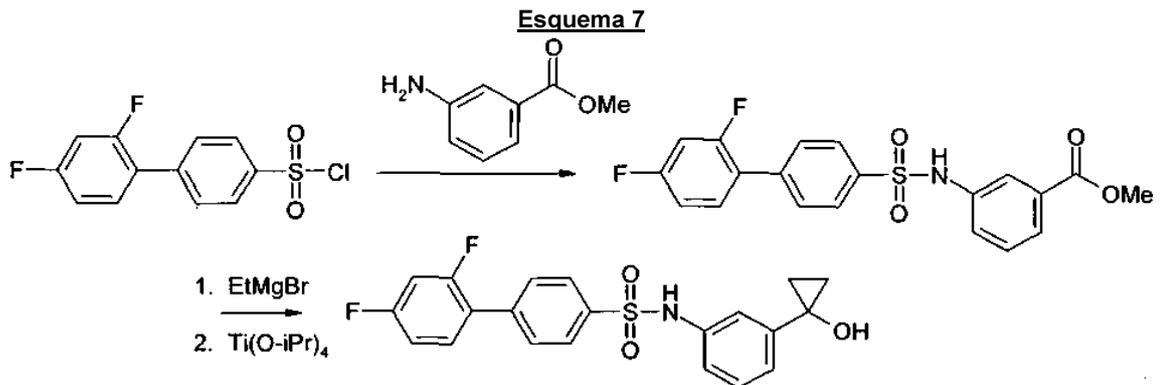


20 En otro enfoque, pueden realizarse sustituciones adicionales en un alcohol bencílico, mediante ataque nucleófilo en un derivado de acetofenona. Esto puede hacerse, por ejemplo, con un agente reductor tal como borohidruro sódico

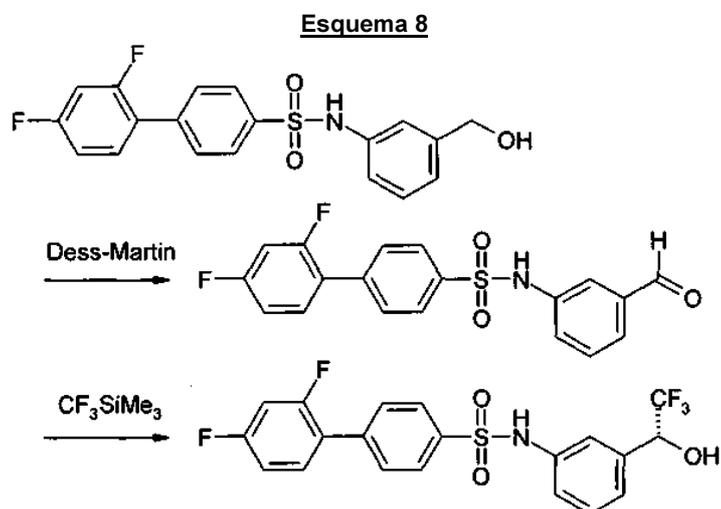
en un disolvente tal como metanol o con un reactivo de Grignard tal como bromuro de metilmagnesio, en un disolvente tal como THF. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



En otro enfoque, pueden realizarse sustituciones adicionales en un alcohol bencílico, mediante ataque nucleófilo sobre un derivado de éster carboxílico y posterior ciclación. Esto puede hacerse, por ejemplo, con un reactivo de Grignard tal como bromuro de etilmagnesio en un disolvente tal como THF, seguido de ciclación con un reactivo tal como isopropóxido de titanio (epoxidación de Sharpless) en un disolvente tal como THF. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



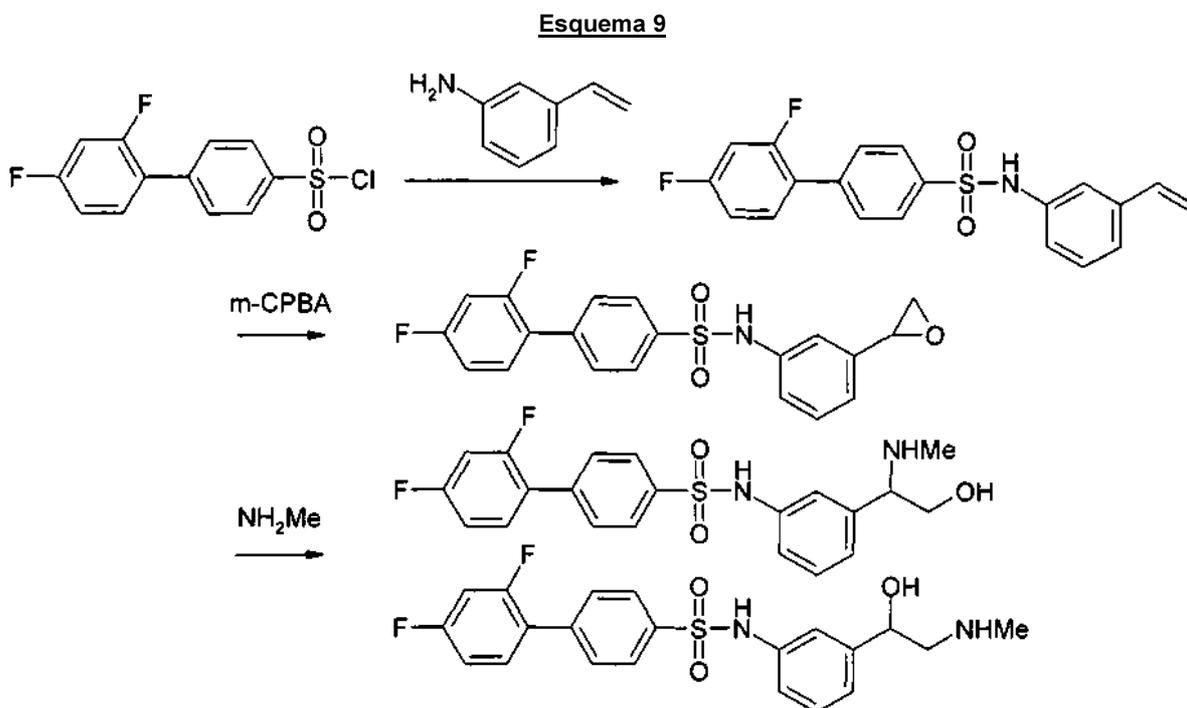
En otro enfoque, puede oxidarse el alcohol bencílico de forma selectiva para dar el aldehído y después sustituirse adicionalmente mediante reacción con un nucleófilo apropiado. Por ejemplo, puede prepararse el aldehído por oxidación del alcohol bencílico con peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyododoxol-3-(1*H*)-ona) en un disolvente tal como DCM y haciéndolo reaccionar después con (trifluorometil)trimetilsilano para dar un trifluorometilo sustituido con alcohol bencílico. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



En otro enfoque, puede prepararse un conjunto de alcoholes bencílicos sustituidos con amino y bencilaminas sustituidas con hidroxilo mediante ataque nucleofílico sobre un epóxido. Por ejemplo, puede prepararse el epóxido a partir del alqueno correspondiente mediante reacción con un peróxido, tal como ácido *m*-cloroperóxibenzoico, en un disolvente tal como DCM. Después el epóxido puede volver a hacerse reaccionar con una amina, por ejemplo amoníaco, metilamina o etilamina, en un disolvente tal como metanol. Esta metodología da una mezcla de posiciones de apertura de anillo y dos regioisómeros diferentes, que pueden separarse por cromatografía en columna o HPLC. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

5

10

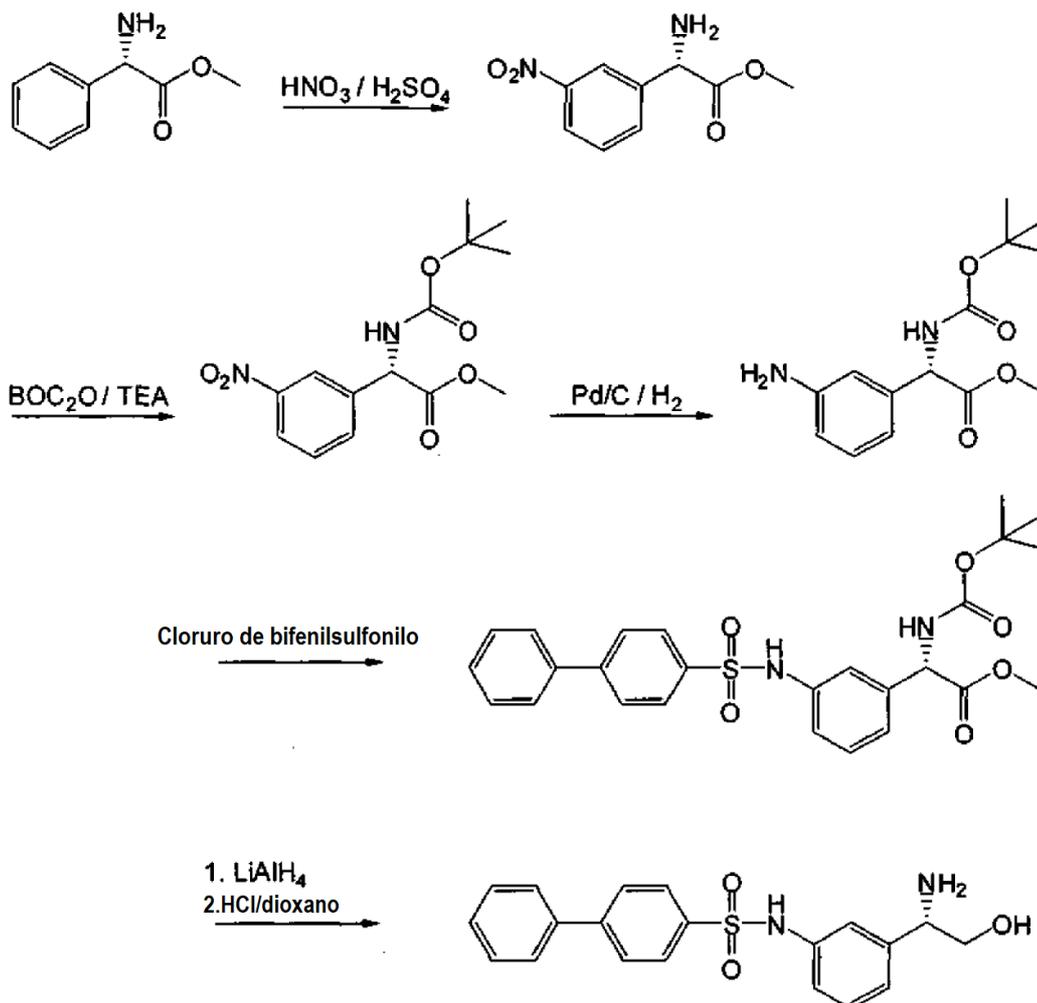


En otro enfoque, los estereoisómeros separados generados por una reacción tal como la mostrada anteriormente en el esquema 9 pueden prepararse directamente usando materiales de partida quirales, por ejemplo (*R*) o (*S*)-metilfenilglicina. Puede introducirse un grupo nitro, por reacción con ácido nítrico, y después hidrogenarse para dar la anilina deseada, la cual puede después acoplarse con un cloruro de fenilsulfonilo sustituido apropiado tal como se ha descrito anteriormente. Después, finalmente, puede reducirse el éster de metilo e hidrolizarse la amida, para dar el alcohol libre y la amina respectivamente. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

15

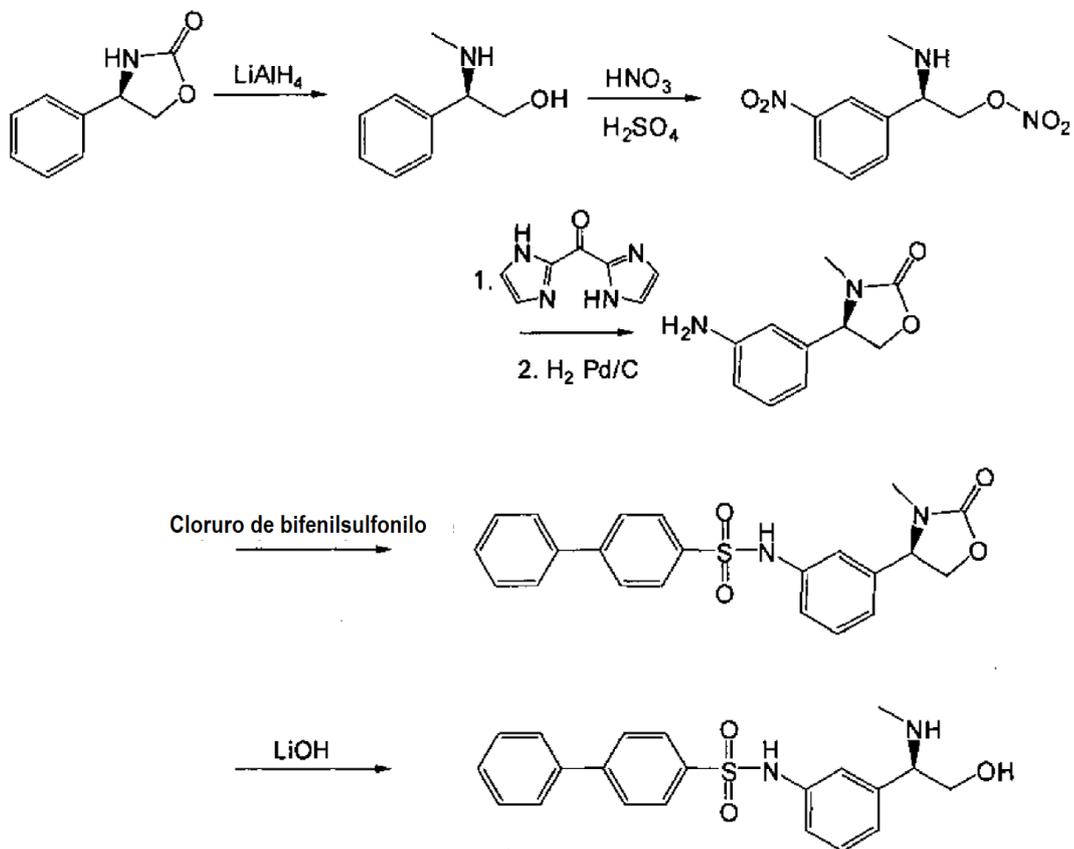
20

Esquema 10



- En otro enfoque, puede introducirse un grupo metilo en la amina primaria, mediante el uso del material de partida de feniloxazolidinona quiral deseado. La reducción del carbonilo conduce a la apertura del anillo y a la formación de un derivado de N-metilo mientras se conserva la quiralidad. La amina aromática necesaria puede volver a introducirse por nitración y reducción como se describe en el esquema 10, mientras que la amina alifática se protege por reciclación. Pueden usarse el acoplamiento con el cloruro de bifenilsulfonilo requerido y la apertura de anillo para dar el derivado de N-metilo final. Por ejemplo, (*R*)-4-feniloxazolidin-2-ona puede reducirse con LiAlH_4 , nitrarse con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, protegerse como un intermedio cíclico mediante reacción con carbonildiimidazol, reducirse y acoplarse como se describe en el esquema 10 y finalmente hidrolizarse con LiOH para dar el alcohol libre y la amina. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

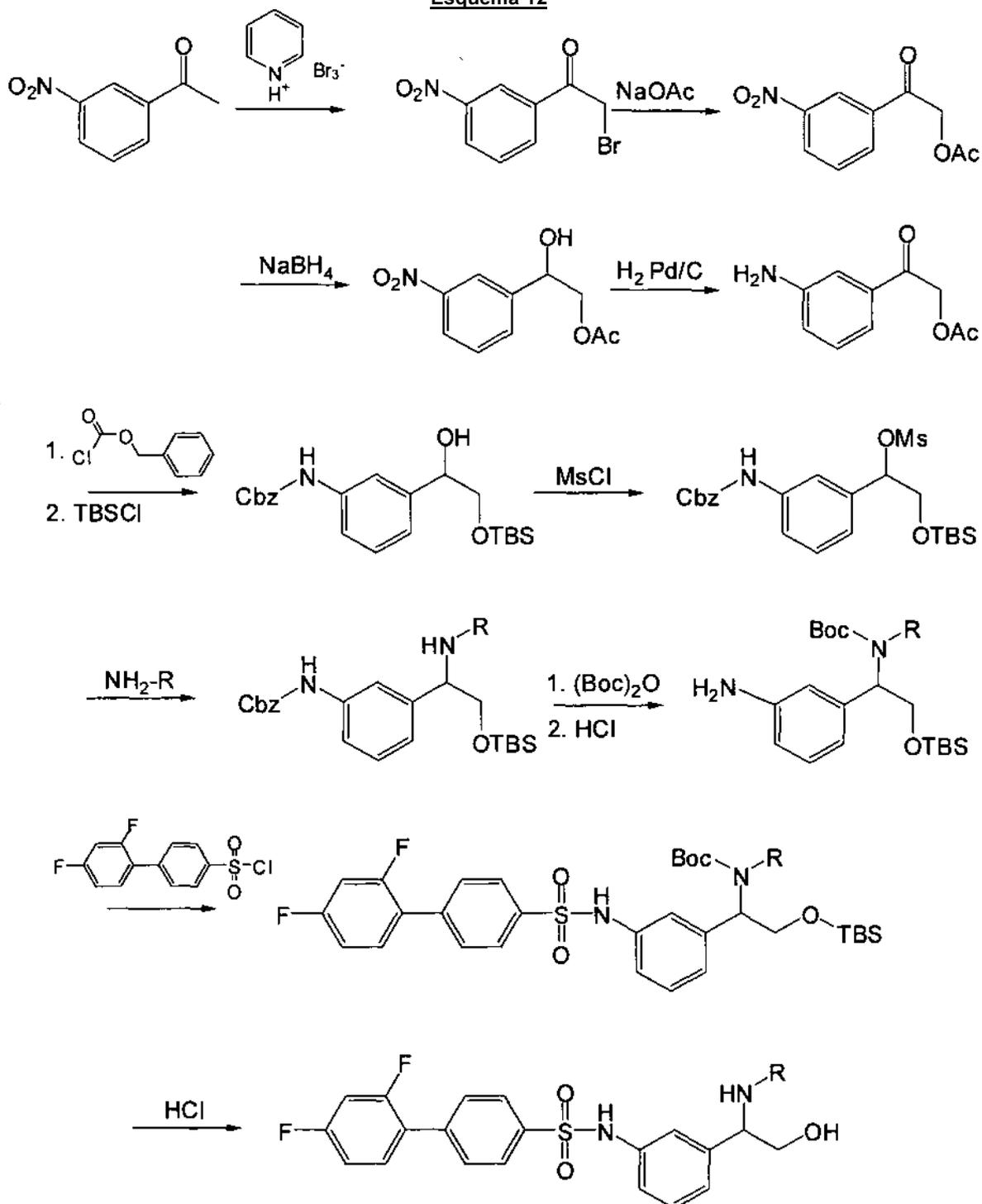
Esquema 11



- 5 En otro enfoque, se puede unir un conjunto de grupos a la amina mediante protección del alcohol y las aminas aromáticas y adición de un grupo saliente adecuado, que puede ser desplazado por la amina deseada. Por ejemplo, la amina aromática puede protegerse con un carboxibencilo, el alcohol con un butilsililo *terciario* y la amina alifática protegida de sobre-reacción mediante protección con un grupo butiloxicarbonilo terciario. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.

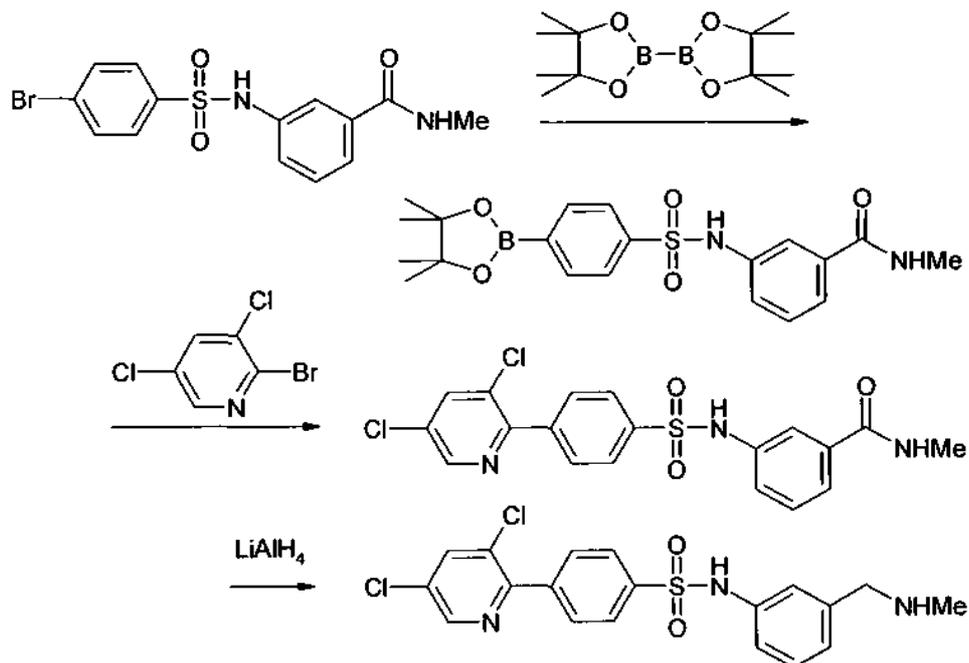
10

Esquema 12

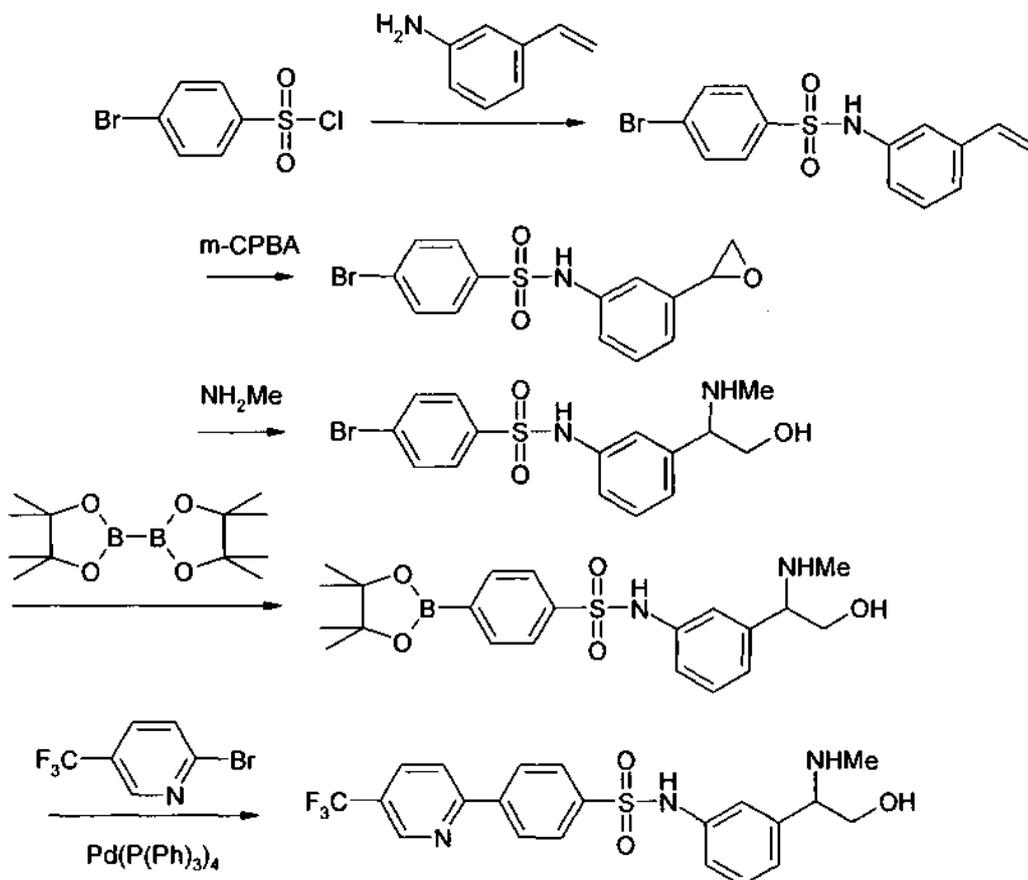


- 5 En otro enfoque, el grupo bifenilsulfonamida puede reemplazarse mediante un motivo de heteroaril-fenilsulfonamida mediante la preparación de cualquiera de los compuestos anteriores como un derivado de bromofenilsulfonamida, preparación del ácido borónico o boronato y posterior acoplamiento de Suzuki con un bromuro de piridilo sustituido en una etapa adecuada de la progresión de la reacción. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de bromobenceno sulfonamida a partir de los compuestos de vinilbenceno, acetofenona, benzoato, cianobenceno y alcohol bencílico descritos en los esquemas anteriores. Después estos pueden reaccionar con bis(pinacolato)diboro para dar el borano requerido, el cual puede después acoplarse con un bromuro heterocíclico apropiado usando acoplamiento de Suzuki. Algunos de dichos métodos se muestran en los siguientes esquemas.
- 10

Esquema 13



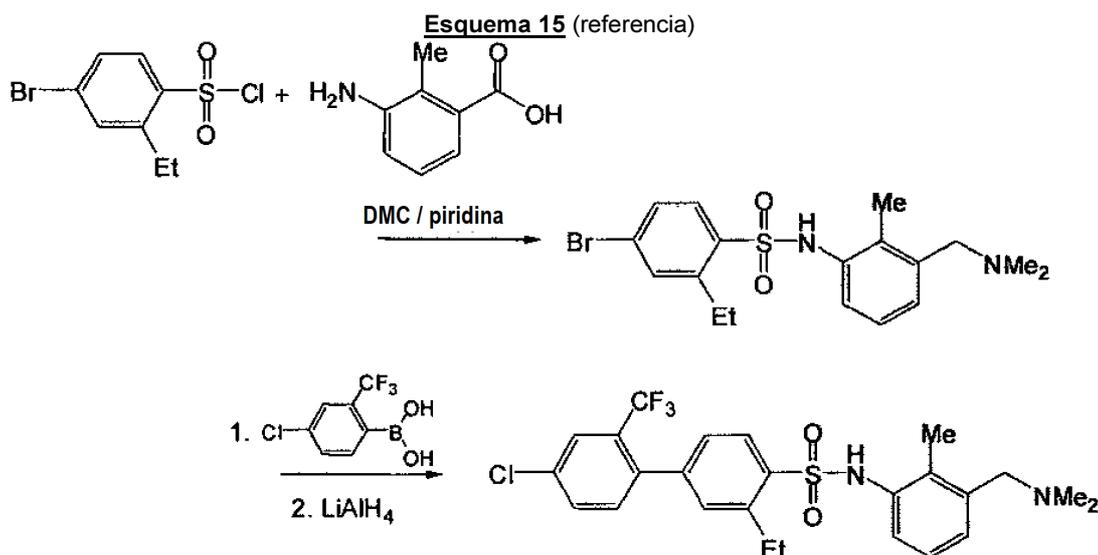
Esquema 14



5

10

En otro enfoque, puede introducirse un conjunto de sustituyentes en los anillos de fenilo, mediante el uso del material de partida apropiado. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar una anilina sustituida con un cloruro de bromobencenosulfonilo sustituido, el cual puede a su vez acoplarse con el ácido borónico requerido, para dar el patrón de sustitución final deseado. Un ejemplo de dicho método se muestra en el siguiente esquema.



Composiciones

- 5 Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto APSAP, tal como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto APSAP, tal como se describe en el presente documento y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

- 15 Se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son agentes antiinflamatorios, que pueden actuar mediante el bloqueo o modificación de rutas de señalización proinflamatorias (por ejemplo, aquellas mediadas por la señalización de TNF α y activación de NPkB o AP-1) y así pueden prevenir la inflamación o supresión de respuestas autoinmunes u ofrecer protección contra la destrucción articular y otros efectos de la enfermedad inflamatoria crónica.
- 20

- También se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son agentes antirresortivos, que pueden actuar mediante el bloqueo o modificación de rutas que conducen a actividad osteoclástica excesiva (por ejemplo, aquellas mediadas por la señalización de RANKL, TNF α e IL-1 y la activación de NPkB) y, de este modo, proteger contra la pérdida ósea observada en osteoporosis y muchas afecciones inflamatorias crónicas.
- 25

Por lo tanto, se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de inflamación y/o destrucción articular y/o pérdida ósea.

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

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

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

- Por lo tanto, se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de malignidades hematológicas, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin), por ejemplo, malignencias hematológicas, mieloma múltiple, leucemia y linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin) asociado a activación de NFkB, con señalización de NPkB aberrante o con inflamación.
- 45

Por lo tanto, se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento

de cánceres de tumor sólido, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, cánceres de tumor sólido, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides y melanoma asociados a activación de NFkB, con señalización de NFkB aberrante o con inflamación.

Por lo tanto, se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de una malignencia hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, una malignidad hematológica, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociada a la inactivación o deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

Por lo tanto, se cree que los compuestos de AFSF descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado a la inactivación o deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

Uso en métodos de inhibición

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

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

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

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

La expresión "componente del sistema inmune", como se usa en el presente documento, se refiere a, aunque sin restricción, células tales como macrófagos, células T, células B, células NK, monocitos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos, leucocitos, granulocitos, células presentes en antígenos y otras células del linaje hematopoyético incluyendo osteoclastos.

La expresión "células en el microambiente óseo", como se usa en el presente documento, se refiere a células tales como osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células del estroma de la médula ósea, que se localizan muy cerca del hueso (por ejemplo, dentro de los cien micrómetros de la superficie del hueso).

Uso en métodos de terapia

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

Uso en la fabricación de medicamentos

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para uso en tratamiento.

En una realización, el medicamento comprende el compuesto de AFSF.

Métodos de tratamiento

En el presente documento también se describe un método de tratamiento que comprende la administración a un paciente que necesite de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de AFSF, como se

describe en el presente documento, preferentemente en la forma de una composición farmacéutica.

Enfermedades y trastornos

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

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

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

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

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

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

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de psoriasis.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de artritis psoriásica.

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

25

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

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

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

En una realización, el tratamiento es la prevención de una respuesta inmune que conduce al rechazo de órganos o injertos después del trasplante.

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

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una malignidad hematológica, por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin), por ejemplo, una malignidad hematológica, mieloma múltiple, leucemia o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin) asociado a la activación de NFkB, con la señalización de NPkB aberrante, o con inflamación, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

40

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides o melanoma, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, cáncer de vejiga, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de tiroides y melanoma asociados a activación de NFkB, con la señalización de NPkB aberrante, o con inflamación, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

45

50

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una malignidad hematológica, por ejemplo, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda, por ejemplo, una malignidad hematológica, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de células del manto o leucemia linfoblástica aguda asociada a la inactivación o deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

55

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales, por ejemplo, un cáncer de tumor sólido, por ejemplo, carcinoma de células renales, cáncer de mama (femenino y/o masculino), cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de colon o ameloblastoma de células basales asociado a la inactivación o al deterioro de la inducción de caspasa o con la señalización de caspasa aberrante, por ejemplo, solo, o en combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

60

65

En una realización, el tratamiento es parte del tratamiento mediante terapia de combinación, por ejemplo, en

combinación con, y para aumentar la eficacia de, radioterapia o quimioterapia.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de: enfermedades que tienen un componente inflamatorio o autoinmune, incluyendo asma, aterosclerosis, enfermedades alérgicas, tales como atopía, rinitis alérgica, dermatitis atópica, anafilaxis, aspergilosis broncopulmonar alérgica y neumonitis por hipersensibilidad (enfermedad de criadores de palomas, enfermedad pulmonar del agricultor, enfermedad pulmonar por humidificador, enfermedad pulmonar del trabajador de malta); alergias, incluida la dermatitis por alergia a las pulgas en mamíferos tales como animales domésticos, por ejemplo, perros y gatos, alérgenos de contacto incluyendo picaduras de mosquito u otras alergias por picaduras de insectos, hiedra venenosa, roble venenoso, zumaque venenoso u otros alérgenos de la piel; trastornos autoinmunes, que incluyen, pero sin limitación, diabetes de tipo I y complicaciones asociadas, esclerosis múltiple, artritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune (de Hashimoto), hepatopatías autoinmunes tales como hepatitis y cirrosis biliar primaria, hipertiroidismo (enfermedad de Grave; tirotoxicosis), diabetes resistente a insulina, insuficiencia suprarrenal autoinmune (enfermedad de Addison), ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hemoglobinuria paroxística en frío, enfermedad de Behçet, trombocitopenia autoinmune, neutropenia autoinmune, anemia perniciosa, anemia pura de glóbulos rojos, coagulopatías autoinmunes, miastenia grave, encefalomiелitis alérgica experimental, polineuritis autoinmune, pénfigo y otras enfermedades bullosas, carditis reumática, síndrome de Goodpasture, síndrome postcardiotomía, síndrome de Sjogren, polimiositis, dermatomiositis y esclerodermia; estados de enfermedad que dan como resultado inflamación inapropiada, local o sistémica, por ejemplo, síndrome del intestino irritable o inflamatorio (Mazzucchelli et al., 1996, J. Pathol., Vol. 178, pág. 201), enfermedades de la piel tales como liquen plano, hipersensibilidad de tipo retardado, inflamación pulmonar crónica, por ejemplo, alveolitis pulmonar y granuloma pulmonar, inflamación gingival u otra enfermedad periodontal e inflamación ósea asociada a lesiones de origen endodóntico (Volejnikova et al., 1997, Am. J. Pathol., Vol. 150, pág. 1711), enfermedades de hipersensibilidad pulmonar tales como neumonitis por hipersensibilidad (Sugiyama et al., 1995, Eur. Respir. J., Vol. 8, pág. 1084) e inflamación relacionada con la liberación de histamina de los basófilos (Dvorak et al., 1996, J. Allergy Clin. Immunol., Vol. 98, pág. 355) tal como fiebre del heno, la liberación de histamina de los mastocitos (Galli et al., 1989, Ciba Foundation Symposium, Vol. 147, pág. 53) o tumores de mastocitos, tipos de reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 (anafilaxis, alergia cutánea, urticaria, gota, rinitis alérgica y gastroenteritis alérgica); colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn; enfermedad renal poliquística inducida por TNF α (Xiaogang Li et al., 2008, Nature Medicine, Vol. 14(8), pág. 863); o síndromes periódicos asociados a criopirina, incluyendo el síndrome de Muckle-Wells.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno mediado por osteoclastos.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno caracterizado por reabsorción ósea excesiva.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de pérdida ósea.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de pérdida ósea asociada a inflamación.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de pérdida ósea no asociada a inflamación.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de pérdida ósea asociada a la activación excesiva de osteoclastos.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de destrucción articular.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de destrucción articular asociada a inflamación.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de destrucción articular asociada a la activación excesiva de osteoclastos.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de pérdida ósea asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget.

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

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de hipercalcemia causada por afecciones asociadas a la reabsorción ósea aumentada, que incluyen, pero sin limitación: intoxicación con vitamina D, hiperparatiroidismo primario o terciario, inmovilización y sarcoidosis.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento del aflojamiento aséptico de implantes prostéticos (por ejemplo,

articulaciones artificiales, por ejemplo, rodillas, caderas, etc., pueden aflojarse debido a la actividad osteoclástica provocada por inflamación local) (véase, por ejemplo, Childs, L.M., et al., 2001, Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 16, n.º 2, págs. 338-347).

- 5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de osteopetrosis, osteoartritis o formación ósea ectópica.

Tratamiento

- 10 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, se refiere, generalmente, al tratamiento y terapia, ya sea en un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección e incluye una reducción en la tasa de progreso, un alto en la tasa de progreso, alivio de los síntomas de la afección, mejora de la afección y cura de la afección. También se incluye tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, la utilización con pacientes que no han desarrollado todavía la afección, pero que
15 están en riesgo de desarrollar la afección, está abarcado por el término "tratamiento".

Por ejemplo, la utilización con mujeres perimenopáusicas que todavía no tienen osteoporosis, pero que están en riesgo de osteoporosis, está abarcado por el término "tratamiento".

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

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

30

Otros usos

- Los compuestos de AFSF descritos en el presente documento también pueden utilizarse como aditivos de medios celulares para inhibir la función de las células inmunes, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, formación y/o
35 actividad de macrófagos, linfocitos T u otras células implicadas en la respuesta inmune.

Los compuestos de AFSF, como se describe en el presente documento, también pueden utilizarse como aditivos de cultivos celulares, por ejemplo, para inhibir osteoclastos, por ejemplo, para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de osteoclastos.

40

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

- 45 Los compuestos de AFSF descritos en el presente documento también pueden utilizarse como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de osteoclastos, etc.

Kits

- 50 En el presente documento también se describe un kit que comprende (a) un compuesto de AFSF como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de AFSF como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferentemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o composición.

55

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

Rutas de administración

60

El compuesto de AFSF o composición farmacéutica que comprende el compuesto de AFSF puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta de administración conveniente, ya sea de forma sistémica/periférica o tópica (es decir, en el sitio de la acción deseada).

- 65 Las rutas de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, mediante ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, tirita, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo,

mediante un parche, tirita, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oftálmicas); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación utilizando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoide e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

El sujeto/paciente

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

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

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

Formulaciones

Si bien es posible que el compuesto de AFSF se administre solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, materiales de relleno, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizadores, solubilizadores, surfactantes (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, como se define anteriormente, y métodos para hacer una composición farmacéutica que comprende la mezcla de al menos un compuesto de AFSF, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto.

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

Vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos estándar, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; and Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

Pueden prepararse las formulaciones mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, se preparan las formulaciones mediante la puesta en asociación, uniforme e íntimamente, del compuesto con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.) y luego dando forma al producto, en caso necesario.

Puede prepararse la formulación para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retrasada, cronometrada o sostenida; o una combinación de las mismas.

Las formulaciones pueden estar, adecuadamente, en la forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, grageas, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y blanda), sellos, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizadores, nieblas y aerosoles.

Pueden proporcionarse formulaciones, adecuadamente, como un parche, parche adhesivo, vendaje, apósito o

similares que se impregnan con uno o más compuestos y, opcionalmente, uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, por ejemplo, mejoradores de penetración, permeación y absorción. También pueden proporcionarse formulaciones, adecuadamente, en la forma de un depósito o reservorio.

- 5 El compuesto puede disolverse en, suspenderse en o mezclarse con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula que se diseña para dirigir el compuesto, por ejemplo, a componentes sanguíneos o uno o más órganos.

- 10 Las 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, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

- 15 Las formulaciones adecuadas para administración bucal incluyen enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, parches adhesivos, depósitos y reservorios. Las grageas comprenden normalmente el compuesto en una base aromatizada, generalmente, sacarosa y acacia o tragacanto. Las pastillas comprenden normalmente el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia. Los enjuagues bucales comprenden normalmente el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

- 20 Las formulaciones adecuadas para administración sublingual incluyen comprimidos, grageas, pastillas, cápsulas y píldoras.

- 25 Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, parches adhesivos, depósitos y reservorios.

- 30 Las formulaciones adecuadas para administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), supositorios, pesarios, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, así como parches, parches adhesivos, depósitos y reservorios.

- 35 Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica incluyen geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones y aceites, así como parches, parches adhesivos, vendajes, apósitos, depósitos y reservorios.

- 40 Los comprimidos pueden hacerse mediante medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse mediante compresión en una máquina adecuada del compuesto en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, acacia, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); materiales de relleno o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes mejoradores del aroma y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden, opcionalmente, recubrirse o marcarse y pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del compuesto en el mismo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse, opcionalmente, con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

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

- 60 Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos aproximadamente el 30 % p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del compuesto a través de la piel u otra área afectada. Los ejemplos de dichos mejoradores de penetración dérmica incluyen dimetilsulfoxido y análogos relacionados.

- 65 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase aceitosa, que, opcionalmente, puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente) o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferentemente, un emulsionante

hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el emulsionante(s) con o sin el estabilizador(es) forma la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y/o grase forman la llamada base del ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersante de las formulaciones de crema.

5 Los emulgentes adecuados y estabilizadores de emulsión incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, y lauril sulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas adecuadas, ya que la solubilidad del compuesto en la mayoría de los aceites que probablemente de utilizarán en formulaciones de emulsiones farmacéuticas puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema sería, preferentemente, un producto no graso, no manchable y lavable con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Se pueden utilizar ésteres de alquilo mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilenglicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, decil oleato, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, 2-metilhexil palmitato o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Cromadol CAP, siendo preferente los tres últimos ésteres. Estos pueden utilizarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, se pueden utilizar lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otro aceite mineral.

10 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, cuando el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverizador nasal, gotas nasales o por administración de aerosol por nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

15 Las formulaciones adecuadas para administración intranasal, cuando el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, aquellas presentadas como un polvo grueso que tiene una talla de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros que se administra de la forma en que se toma el tabaco en polvo, es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal de un contenedor del polvo que se mantiene cerca de la nariz.

20 Las formulaciones adecuadas para administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen las presentadas como un pulverizador de aerosol de un paquete presurizado, con la utilización de un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

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

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

35 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen, además del compuesto, dichos vehículos como se sabe en la técnica que son apropiados.

40 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección), incluyen líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, suspende o proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bactericidas, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del destinatario previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de lactato de Ringer. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 100 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis únicas o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales y pueden almacenarse en condiciones de sacado por congelación (liofilizado) que requieren solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de utilizar. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dosificaciones

45 Se apreciará por un experto en la técnica que dosificaciones apropiadas de los compuestos de AFSF y composiciones que comprenden los compuestos de AFSF, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará, generalmente, el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico contra cualquier riesgo

o efectos secundarios nocivos. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto de AFSF particular, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto de AFSF, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, sexo, edad, peso, condición, estado de salud general e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto de AFSF y la ruta de administración será, en última instancia, del criterio del médico, veterinario o clínico, aunque, generalmente, la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin causar daños sustanciales o efectos secundarios nocivos.

La administración se puede efectuar en una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas en intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios más eficaces y la dosificación de administración son bien conocidas por los expertos en la técnica y variarán con la formulación utilizada para la terapia, el fin de la terapia, la célula(s) diana a tratar y el sujeto a tratar. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples con el nivel de dosis y el patrón seleccionados por el médico, veterinario o clínico tratante.

En general, una dosis adecuada del compuesto de AFSF está en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula sobre la base del compuesto parenteral y, por lo tanto, el peso real a utilizarse se incrementa proporcionalmente.

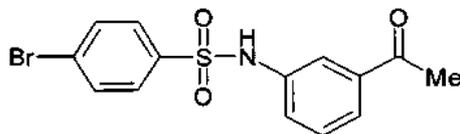
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describen en el presente documento.

Síntesis química

Síntesis 1

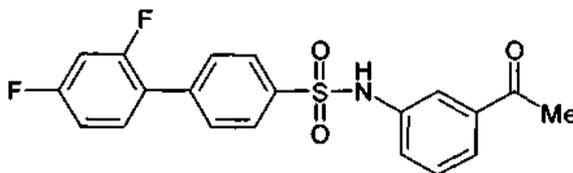
N-(3-acetilfenil)-4-bromobenzenosulfonamida



Método A: Se disolvió cloruro de 4'-bromobenzenosulfonilo (1,5 g) y 3-aminoacetofenona (1,5 g) en DCM (50 ml) y se añadió piridina (3 ml). La mezcla se agitó durante una noche, después se vertió en HCl diluido y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar un aceite espeso de color rojo, se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo / gasolina) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

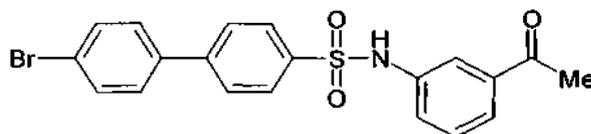
Síntesis 2

N-(3-acetilfenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida

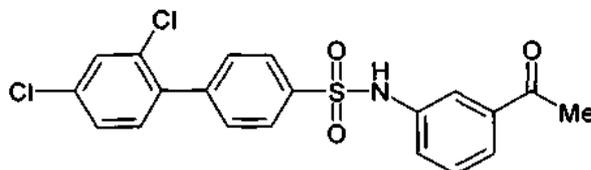


Método B: Se disolvió *N*-(3-acetilfenil)-4-bromobenzenosulfonamida (2 g) en una mezcla de tolueno (20 ml) y etanol (20 ml). Se añadió ácido 2,4-difluorofenilborónico (2 g) seguido de Na₂CO₃ 2 M (20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de N₂ y se añadió (PPh₃)₄Pd (0,2 g). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 3 horas en atmósfera de N₂. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y solución saturada de NaCl. Después de secar (Na₂SO₄), se evaporó el disolvente y el residuo de color marrón se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/gasolina) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco a partir de acetato de etilo/gasolina. RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26,7, 104,7 (m), 112,2 (m), 118,5, 118,7, 123,2, 124,2, 126,8, 127,4, 129,7, 132,1, 137,7, 138,2, 138,6, 138,7, 159,1 (dd, *J* = 250,0, 11,7 Hz), 162,3 (dd, *J* = 248,0, 11,7 Hz) y 197,3. RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,48 (3H, s), 7,18 (1H, t, *J* = 7,0 Hz), 7,31 - 7,41 (3H, m), 7,54 - 7,66 (3H, m), 7,70 (2H, d, *J* = 9,2 Hz), 7,87 (2H, d, *J* = 8,2 Hz) y

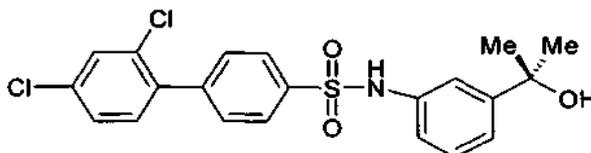
10,67 (1H, s).

Síntesis 35 *N*-(3-acetilfenil)-4'-bromobifenil-4-sulfonamida

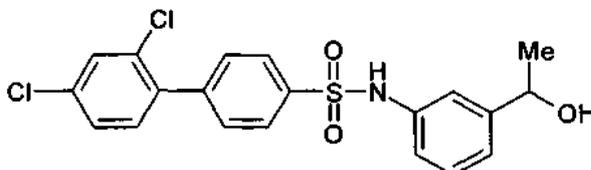
10 Usando un método análogo al método A, usando cloruro de sulfonil 4'-bromobifenilo (1,5 g) y 3-aminoacetofenona (1,5 g), se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Síntesis 415 *N*-(3-acetilfenil)-2',4'-diclorobifenil-4-sulfonamida (**ABD746**)

20 Método C: Se agitó una solución de *N*-(3-acetilfenil)-4-bromobencenosulfonamida (350 mg, 1 mmol) y ácido 2,4-diclorofenilborónico (290 mg, 1.5 mmol) en dimetoxietano (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió Na₂CO₃ 2 M (1,5 ml). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno antes de añadir Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,05 mmol) y se puso el matraz en un baño de aceite que había sido precalentado a 90 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes proporcionó un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetona (2:1) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro (400 mg).

Síntesis 530 2',4'-dicloro-*N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD707**)

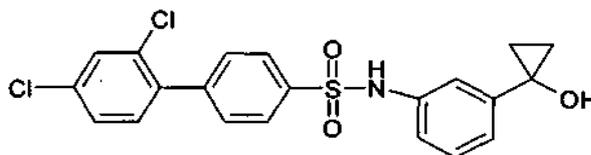
35 Una solución de **ABD746** (310 mg, 0,74 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (615 µl, 1,84 mmol) mediante una jeringa y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl saturado (5 ml) a 0 °C, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (20 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes dio un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetona (2:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (275 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,28 (6H, s), 4,95 (1H, s), 6,94 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,04 - 7,14 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,40 (1H, d, *J* = 9 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 9 Hz), 7,57 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,80 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 10,26 (1H, s a). EM, *m/z*: calc., 435,046; Encontrado, 435,24 (M).

Síntesis 645 2',4'-dicloro-*N*-(3-(1-hidroxietil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD708**)

Una solución de **ABD746** (70 mg, 0,17 mmol) en metanol (5 ml) se enfrió en atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se añadió NaBH₄ (13 mg, 0,33 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 16 horas, permitiendo a la temperatura alcanzar la temperatura ambiente. La evaporación del disolvente dio un sólido de color pardo claro, que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con hexano/acetona (2:1). El sólido ceroso de color amarillo resultante se trituró con éter dietílico y hexano y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (3H, d, J = 6 Hz), 4,82 (1H, c, J = 6 Hz), 6,79 (1H, s a), 6,95 - 7,40 (6H, m), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1H, s) y 7,81 (2H, d, J = 8 Hz). EM, m/z: calc., 421,031; Encontrado, 421,14 (M).

Síntesis 7

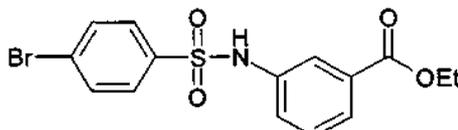
2',4'-dicloro-N-(3-(1-hidroxiciclopropil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD709**)



Una solución de 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoato de metilo (500 mg, 1,03 mmol) e isopropóxido de titanio (61 µl, 0,206 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió en atmósfera de nitrógeno a -10 °C. Se añadió una solución de yoduro de etilmagnesio 3 M en THF (2,4 ml, 7,2 mmol) mediante una jeringa y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de Celite. Las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes dio una goma de color naranja que se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetona/hexano (1:4) y se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (100 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 - 1,05 (2H, m), 1,20 - 1,24 (2H, m), 6,90 - 7,10 (3H, m), 7,20 - 7,46 (3H, m), 7,47 - 7,48 (3H, m) y 7,83 (2H, d). EM, m/z: calc., 433,031; Encontrado, 433,22 (M).

Síntesis 8

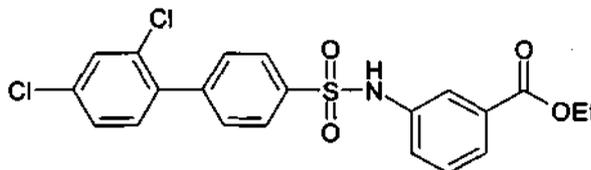
3-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo



Usando un método análogo al método A, con sulfonilcloruro de 4-bromofenilo y 3-amino-benzoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

Síntesis 9

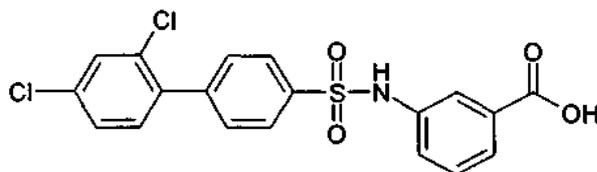
3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo



Usando un método análogo al método B, con etil-5-(4-bromofenil-4-ilsulfonamido) benzoato y ácido 2,4-diclorofenilborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales de color blanco. RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-*d*₆): 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 (250 MHz, DMSO-*d*₆): 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 (2H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,5 Hz) y 10,70 (1H, s). EM, m/z: calc., 449,03; Encontrado, 449,23 (M).

Síntesis 10

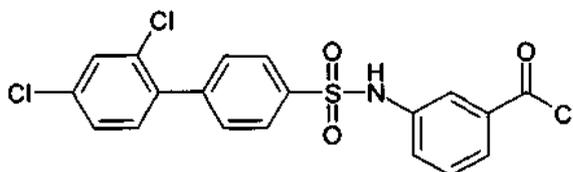
Ácido 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoico



5 Se disolvió 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoato de etilo (0,4 g) en una mezcla de THF (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió NaOH 1 M (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente seguido de 1 hora a 50 °C, habiéndose producido en dicha etapa una solución transparente. Se añadió HCl concentrado y se recogió el precipitado en forma de un sólido de color 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 de color blanco, recristalizado a partir de acetato de etilo/gasolina. RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-*d*₆): 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. EM, m/z: calc., 420,99; Encontrado, 421,22 (M).

Síntesis 11

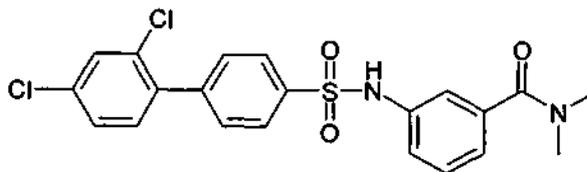
15 Cloruro de 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoilo



20 Una suspensión de ácido 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoico (1,50 g, 3,56 mmol) en DCM (35 ml) se agitó a 0 °C y se añadió cloruro de oxalilo (340 µl, 3,9 mmol), seguido de una cantidad catalítica de DMF (< 50 µl). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante dos días, tiempo durante el cual el sólido se disolvió para formar una solución transparente de color amarillo claro. La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 ml), después con hexano (10 ml) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente gomoso de color pardo claro (1,5 g) que se usó sin purificación adicional.

25 Síntesis 12

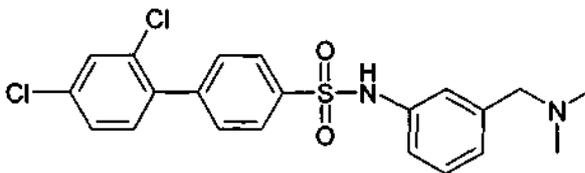
3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzamida



30 Se añadió una solución de dimetilamina 2 M en THF (5 ml) a cloruro de 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)benzoilo (350 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió cloruro de amonio saturado (3 ml) y la solución se acidificó a pH 3 con HCl 2 M. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un cristal de color amarillo. Este se trituroó con acetona y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (130 mg).

Síntesis 13

40 2',4'-dicloro-*N*-((dimetilamino)metil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD724)

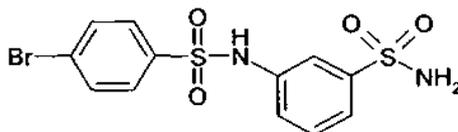


45 Se agitó a temperatura ambiente una solución de 3-(2',4'-diclorobifenil-4-ilsulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzamida (130 mg, 0,29 mmol) en THF (5 ml) y se añadió borano 1 M en THF (1,45 ml, 1,45 mmol). La solución se calentó a 50 °C

durante 45 minutos. Después, la mezcla se enfrió y se añadió cloruro de amonio saturado (5 ml). La mezcla se volvió a diluir con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetona al 20 %/hexano) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un cristal de color amarillo claro (73 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,49 (6H, s), 3,87 (2H, s), 6,69 (1H, s a), 7,05 - 7,35 (6H, m), 7,49 - 7,50 (3H, m) y 7,81 (2H, d, J = 9 Hz). EM, m/z: calc., 434,062; Encontrado, 434,17 (M).

Síntesis 14

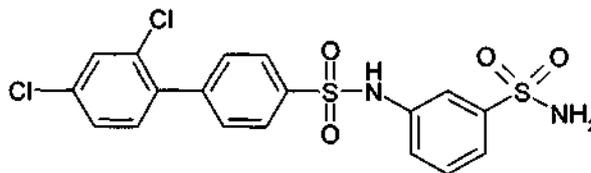
10 4-bromo-*N*-(3-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida (ABD751a)



Una solución de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (1,34 g, 5,25 mmol), 3-aminobencenosulfonamida (860 mg, 5,0 mmol) y DIPEA (1,29 g, 10 mmol) en THF (10 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en la SP4 (Isolute II de 70 g de sílice, 0-100 % de EtOAc/hexano) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (395 mg).

Síntesis 15

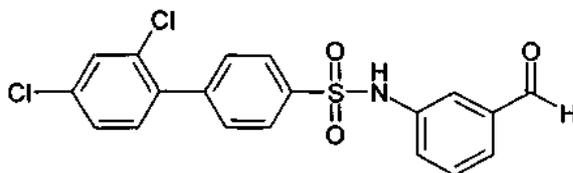
20 2',4'-dicloro-*N*-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD751)



usando un método análogo al método C, usando ABD751a y ácido 2,4-diclorobencenoborónico se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (170 mg). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,30 (1H, a d, J = 7,5 Hz), 7,34 - 7,54 (6H, m), 7,56 - 7,63 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8 Hz) y 10,78 (1H, s a). EM, m/z: calc., 455,977; Encontrado, 456,17 (M).

Síntesis 16

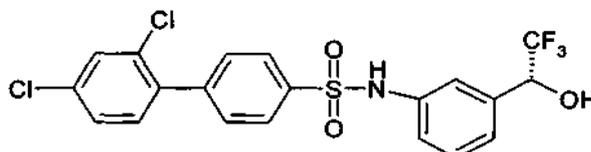
30 2',4'-dicloro-*N*-(3-formilfenil)bifenil-4-sulfonamida



Una solución de 2',4'-dicloro-*N*-(3-(hidroximetil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (340 mg, 0,83 mmol) en DCM (10 ml) se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió reactivo Dess-Martin (390 mg, 0,92 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante una hora. La suspensión se filtró a través de Celite, se aclaró bien con DCM. El filtrado se lavó con Na₂S₂O₃ 1 M (10 ml) y agua (10 ml) y el DCM se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y el residuo se absorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía en columna (4 x 16 cm SiO₂, acetona al 25 %/hexano) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color amarillo (280 mg).

Síntesis 17

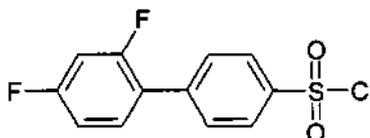
45 2',4'-dicloro-*N*-(3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (ABD766)



Una solución de 2',4'-dicloro-*N*-(3-formilfenil)bifenil-4-sulfonamida (133 mg, 0,33 mmol) en THF seco (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (58 μ l) y TBAF 1 M en THF (33 μ l) mediante una jeringa y la solución se agitó a temperatura ambiente. La TLC indicó muy poca reacción, por lo que se añadió más (trifluorometil)trimetilsilano (240 μ l) y TBAF 1 M en THF (350 μ l). La agitación se continuó durante dos horas más, cuando la TLC indicó la formación de un compuesto más polar. Se añadió HCl 1 M (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después se añadió éter dietílico (20 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con más éter dietílico (10 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para proporcionar una goma de color amarillo (145 mg) que consiste en una mezcla de material de partida sin reaccionar y el producto deseado mediante CLEM. Esta mezcla se disolvió de nuevo en THF (2 ml) y se añadió más (trifluorometil)trimetilsilano (500 μ l) y TBAF 1 M en THF (350 μ l). Después de 1 hora, la mezcla se inactivó y se procesó como anteriormente. El producto en bruto se purificó por cromatografía SP4 (columna de sílice de 20 g Isolute II, 0-30 % de acetona/hexano) dio una goma de color amarillo (65 mg). Esta se trituró con éter y hexano y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido polvoriento de color blanco (43 mg). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5,05 (1H, quintuplete, $J = 6$ Hz), 6,78 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,20 - 7,28 (2H, m), 7,38 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 8$ Hz) y 10,56 (1H, s a).

Síntesis 18

20 Cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo



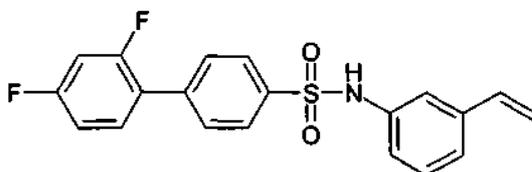
25 Se añadió ácido 2,4-difluorofenilborónico (15 g, 129 mmol) a una solución de bromobenceno (19,8 g, 126 mmol) en DME (500 ml). A esto se le añadió una solución de carbonato sódico (55,8 g, 520 mmol) en agua (260 ml). La solución se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla y después se agitó en atmósfera de argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,5 g, 2,1 mmol) y el matraz se lavó abundantemente con argón y se calentó a 90 °C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (150 ml) y acetato de etilo (500 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 2 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa negra de acetato de etilo se secó sobre MgSO_4 , se añadió carbón y la mezcla se filtró a través de una almohadilla delgada de sílice. La evaporación de los disolventes dio 2,4-difluorobifenilo en forma de un aceite de color pardo, el cual cristalizó después de un periodo de reposo (21,2 g).

35 Se disolvió el 2,4-difluorobifenilo (21,2 g, 111 mmol) en cloroformo (120 ml) y se añadió ácido clorosulfónico (12,5 ml, 188 mmol) gota a gota. Los reactivos se agitaron durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se agitaron con salmuera, con lo que se formó un sólido floculante. Este se filtró y se lavó con EtOAc y se secó para dar ácido 2',4'-difluorobifenil sulfónico en forma de un sólido de color blanquecino (12,1 g).

40 Se suspendió ácido 2',4'-difluorobifenil-4-sulfónico (12,1 g, 47 mmol) en cloruro de tionilo (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, cuando se añadió una cantidad catalítica de DMF seca y la reacción se calentó a reflujo durante otras 4 horas. Después, la reacción se enfrió y el cloruro de tionilo se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml). La goma de color amarillo/naranja resultante se recogió en EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La filtración y evaporación dieron el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo que cristalizó después de un periodo de reposo (11 g).

Síntesis 19

50 2',4'-difluoro-*N*-(3-vinilfenil)bifenil-4-sulfonamida



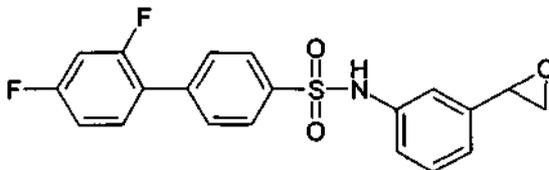
55 Se añadió 3-amino estireno (1,36 g, 11,4 mmol) a una solución de cloruro de 2',4'-difluorobifenil-4-sulfonilo (3,0 g, 10,3 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. Después se añadió piridina (6,0 ml, 74 mmol) y la mezcla se dejó en agitación y

se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre más DCM (100 ml) y HCl 2 M (30 ml), se agitó y se separó. La capa de DCM se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (3,46 g) que se usó sin purificación adicional.

5

Síntesis 20

2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida



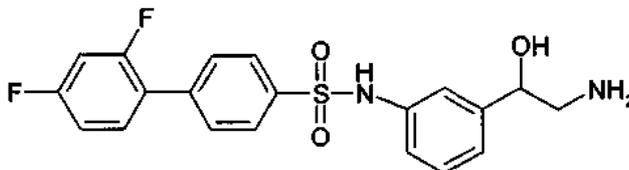
10

Se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico seco (~85 %, secado sobre KOH en un desecador a vacío limpio, seco, descontaminado, durante al menos 48 horas; 3,7 g, 21 mmol) a una solución de 2',4'-difluoro-*N*-(3-vinilfenil)bifenil-4-sulfonamida (1,16 g, 4,3 mmol) en DCM seco (30 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió agua (30 ml) y se separaron las capas. La capa de DCM se lavó con Na₂SO₃ al 10 % (30 ml), NaHCO₃ saturado (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (1,16 g) que se usó sin purificación adicional.

15

20 Síntesis 21

N-(3-(2-amino-1-hidroxi-etil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD782**)



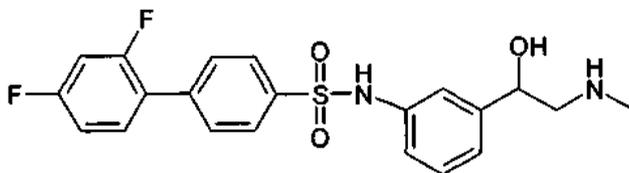
25

Método D: Se añadió una solución de 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida (1,1 g, 2,84 mmol) en THF seco (10 ml) gota a gota a una solución de amoníaco al 20 % en metanol (20 ml) y la reacción se agitó durante una noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El producto en bruto se disolvió en metanol, se cargó en un cartucho de 5 g SCX II que se eluyó con metanol hasta que se hizo transparente y después con NH₃ al 20 % en metanol y se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de regioisómeros (1:1 con **ABD790**) que no se separaron más. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (0,5H, s a), 3,02 (0,5H, s a), 3,45 (0,5H, s a), 3,60 (0,5H, s a), 3,95 (0,5H, s a), 4,30 (2H, s a), 4,60 (0,5H, s a), 6,70 - 7,60 (10H, m) y 7,80 (2H, s a).

30

35 Síntesis 22

2',4'-difluoro-*N*-(3-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD783**)



40

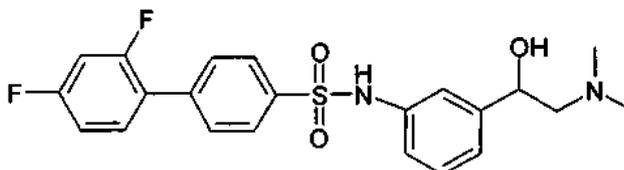
Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y metilamina al 33 % en etanol, se obtuvo una mezcla de regioisómeros. Esta solución se evaporó y los isómeros se separaron por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, eluyendo con del 5 % al 20 % de metanol/DCM, que contenía NH₃ acuoso concentrado al 0,1 %), dando **ABD789** en forma de un polvo de color naranja claro (165 mg). Con más elución (incrementando la polaridad lentamente a metanol al 40 %/DCM) se obtuvo **ABD783** en forma de una goma de color naranja, que se trituró con éter para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro (330 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,47 (3H, s), 2,70 - 2,76 (1H, t), 2,80 - 2,89 (1H, dd), 4,85 (1H, d, *J* = 8 Hz), 6,95 - 7,15 (2H, m), 7,10 - 7,25 (3H, m), 7,40 (1H, t), 7,55 - 7,65 (1H, m), 7,66 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,84 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, *m/z*: calc., 418,11; Encontrado, 418,28 (M).

45

50

Síntesis 23

N-(3-(2-(dimetilamino)-1-hidroxietil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD784**)



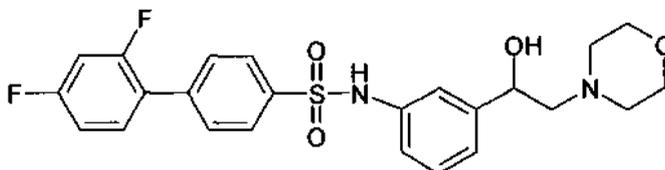
5

Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y dimetilamina al 33 % en etanol, se obtuvo una mezcla de regioisómeros. Se usó HPLC de fase inversa para purificar la mezcla y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (6H, s), 3,05 - 3,10 (2H, m), 5,05 (1H, d, a), 6,80 - 6,95 (2H, m), 7,00 - 7,22 (3H, m), 7,25 - 7,35 (2H, m), 7,49 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,87 (2H, d, *J* = 8 Hz).

10

Síntesis 24

15 2',4'-difluoro-*N*-(3-(1-hidroxi-2-morfolinoetil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD785**)

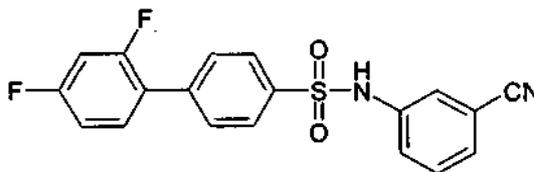


Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y morfolina 1 M en metanol, se obtuvo una mezcla de regioisómeros. Se usó HPLC de fase inversa para purificar la mezcla y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,20 - 2,40 (3H, m), 2,50 - 2,70 (2H, m), 3,60 - 3,80 (4H, m), 4,66 (1H, m), 6,85 - 7,00 (2H, m), 7,03 - 7,19 (3H, m), 7,20 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,40 (1H, m), 7,57 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,91 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, *m/z*: calc., 474,142; Encontrado, 474,56 (M).

20

Síntesis 25

N-(3-cianofenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida



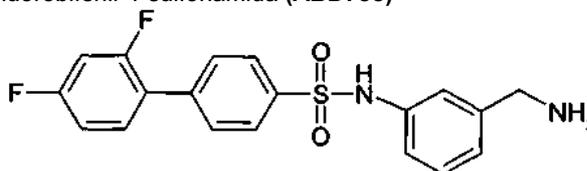
30

Se agitó cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo (260 mg, 0,90 mmol) y 3-aminobenzonitrilo (160 mg, 1,35 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió piridina (145 µl, 1,80 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante una noche. La solución se vertió en EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1 M (2 x 10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). El disolvente se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite de color naranja (450 mg). Este se absorbió sobre SiO₂ y se purificó por cromatografía SP4 (columna Isolute II de SiO₂ de 20 g, 0-30 % de acetona/hexano) y se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (330 mg).

35

Síntesis 26

40 *N*-(3-(aminometil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD788**)



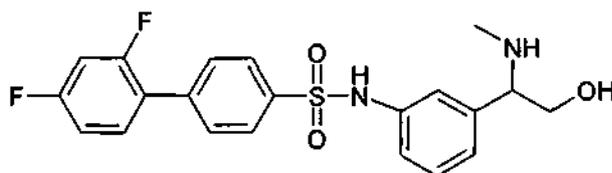
Se enfrió una solución de *N*-(3-cianofenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida en THF en atmósfera de argón a 0 °C. Se añadió una solución de LiAlH₄ en THF (2,67 ml) mediante una jeringa y la mezcla se agitó durante una hora,

45

después de lo cual la TLC indicó muy poca reacción. Se añadió más LiAlH₄ en THF (2,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió Na₂SO₄·10H₂O (500 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió MgSO₄ y la mezcla se filtró y se evaporó para dar un sólido de color blanquecino (135 mg). Este se purificó mediante una columna SCX de 2 g, eluyendo con DCM/MeOH (1:1, 2 x 5 ml) y después NH₃/MeOH/DCM (NH₃ 2 M al 20 %/MeOH en DCM; 4 x 5 ml) para dar un sólido cristalino. Este se trituró con éter dietílico y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (40 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,65 (2H, s), 3,85 (2H, s a), 6,87 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 6,92 (1H, d, *J* = 7,5 Hz), 7,07 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,17 (1H, td, *J* = 9 Hz, 3 Hz), 7,35 (1H, td, *J* = 10 Hz, 3 Hz), 7,57 (1H, c, *J* = 6,5 Hz), 7,62 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,82 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, m/z: calc., 374,09; Encontrado, 374,30 (M).

Síntesis 27

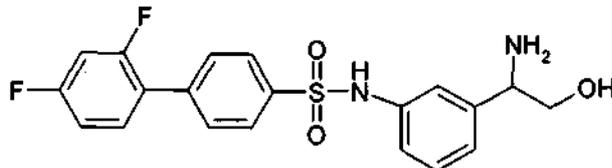
2',4'-difluoro-*N*-(3-(2-hidroxi-1-(metilamino)etil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD789**)



Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y metilamina al 33 % en etanol, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro (165 mg) por cromatografía ultrarrápida de una mezcla de regioisómeros que dio **ABD783**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,10 (3H, s), 3,51 (1H, m), 3,60 - 3,62 (2H, m), 5,10 (3H, s a), 6,70 - 6,95 (3H, m), 7,10 - 7,15 (4H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,34 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,73 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, m/z: calc., 418,11; Encontrado, 418,09 (M).

Síntesis 28

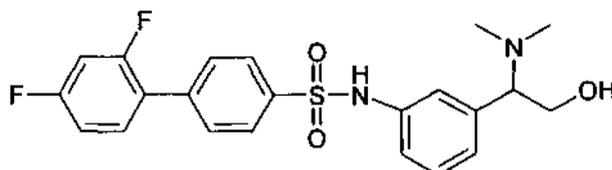
N-(3-(1-amino-2-hidroxietil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD790**)



Usando un método análogo al método D, se obtuvo el compuesto del título en forma de una mezcla de regioisómeros (1:1 con **ABD782**) que no se separaron más. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (0,5H, s a), 3,02 (0,5H, s a), 3,45 (0,5H, s a), 3,60 (0,5H, s a), 3,95 (0,5H, s a), 4,30 (2H, s a), 4,60 (0,5H, s a), 6,70 - 7,60 (10H, m) y 7,80 (2H, s a).

Síntesis 29

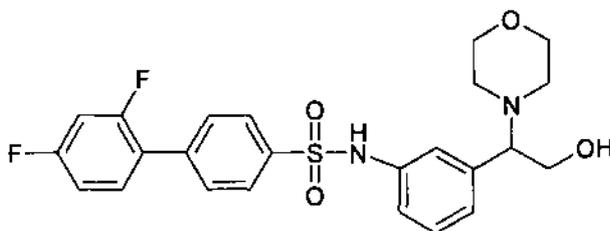
N-(3-(1-(dimetilamino)-2-hidroxietil)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD791**)



Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y dimetilamina al 33 % en etanol, se obtuvo una mezcla de regioisómeros. Se usó HPLC de fase inversa para purificar la mezcla y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro a partir de la mezcla de isómeros que dio **ABD784**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,08 (6H, s), 3,40 (3H, m), 3,48 (1H, m), 3,62 - 3,64 (1H, m), 6,87 - 6,96 (3H, m), 7,04 - 7,12 (2H, m), 7,20 - 7,25 (1H, m), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,53 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,78 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, m/z: calc., 432,132; Encontrado, 432,56 (M).

Síntesis 30

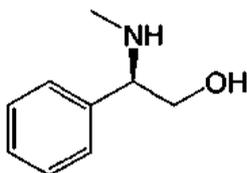
2',4'-difluoro-*N*-(3-(2-hidroxi-1-morfolinoetil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD792**)



Usando un método análogo al método D, usando 2',4'-difluoro-*N*-(3-(oxiran-2-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida y morfolina 1 M en metanol, se obtuvo una mezcla de regioisómeros. Se usó HPLC de fase inversa para purificar la mezcla y se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo de color naranja claro a partir de la mezcla de isómeros que dio **ABD785**. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,75 - 2,81 (3H, m), 3,30 (1H, m), 3,60 - 3,95 (8H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 6,80 - 7,10 (3H, m), 7,20 - 7,30 (2H, m), 7,35 - 7,45 (2H, m), 7,57 (2H, d, *J* = 8 Hz) y 7,91 (2H, d, *J* = 8 Hz). EM, *m/z*: calc., 474,142; Encontrado, 474,58 (M).

10 Síntesis 31

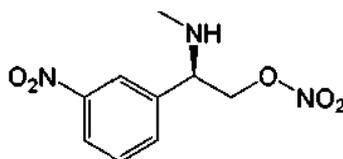
(*R*)-2-(metilamino)-2-feniletanol (**ABD810e**)



Se añadió una solución de LiAlH₄ (1,0 M en THF, 184 ml, 0,184 mol) a una solución de (*R*)-(-)-feniloxazolidin-2-ona (15,0 g, 0,092 mol) en THF y después se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición en porciones de sulfato sódico decahidrato, hasta que cesó el burbujeo. La mezcla se filtró a través de Celite y se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Después de secarlos sobre MgSO₄, los disolventes se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, el cual cristalizó después de un periodo de reposo para dar un sólido de color blanquecino (10,3 g, 75 %).

25 Síntesis 32

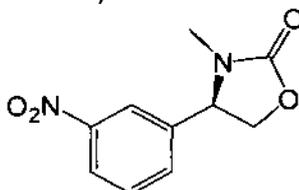
Nitrato de (*R*)-2-(metilamino)-2-(3-nitrofenil)etilo (**ABD810d**)



Se añadió gota a gota HNO₃ concentrado (20 ml) a H₂SO₄ concentrado (20 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo/metanol. Después, la mezcla se enfrió por debajo de -20 °C y se añadió **ABD810e** (5,00 g, 25,5 mmol) en porciones con agitación vigorosa, manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 2 horas, después se dejó calentar a 10 °C y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se vertió después en hielo (150 g) y se agitó hasta que el hielo se fundió, creando una suspensión de un sólido de color amarillo que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en un desecador a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido seco de color amarillo claro (5,0 g, 82 %).

40 Síntesis 33

(*R*)-3-metil-4-(3-nitrofenil)oxazolidin-2-ona (**ABD810c**)

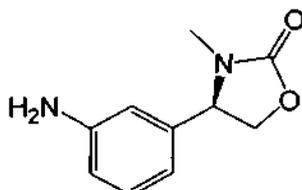


Se añadió carbonildiimidazol (5,70 g, 0,032 mol) a una solución agitada de **ABD810d** (5,0 g, 0,035 mol) y trietilamina

(14 ml, 0,103 mol) en DCM (80 ml) y se calentó a 40 °C durante una noche. Se añadió agua (50 ml) y se separaron las capas. La capa de DCM se lavó con HCl 1 M (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se evaporó para producir una goma de color pardo claro. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida seca, eluyendo con 30-40 % de acetona/hexano para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo-naranja que se solidificó después de un periodo de reposo (944 mg, 21 %).

Síntesis 34

(R)-4-(3-aminofenil)-3-metiloxazolidin-2-ona (**ABD810b**)

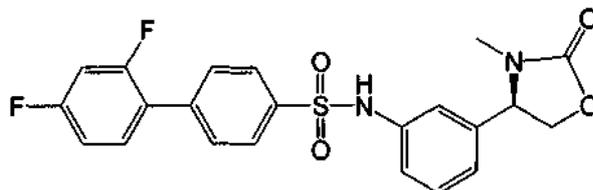


Una solución de **ABD810c** (940 mg, 4,23 mmol) se agitó a temperatura ambiente en IMS (20 ml) y se añadió una suspensión de Pd al 5 %/C (100 mg) en EtOAc (1 ml).

Se colocó un balón de hidrógeno y la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite y se evaporó para dar el compuesto diana en forma de una goma de color naranja (814 mg, 99 %).

Síntesis 35

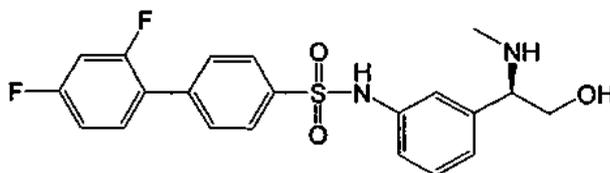
(R)-2',4'-difluoro-N-(3-(3-metil-2-oxoxazolidin-4-il)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD810a**)



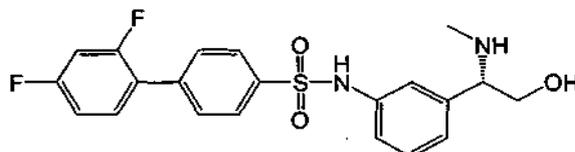
Se añadió cloruro de 2,4-difluorobifenilosulfonilo (1,21 g, 4,23 mmol) a una solución de **ABD810b** (810 mg, 4,23 mmol) y piridina (1,7 ml, 21 mmol) en DCM (20 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con DCM (50 ml) y HCl 1 M (25 ml). Las capas se separaron y la capa de DCM se lavó con HCl 1 M (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetona al 30 %/hexano para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro (1,08 g, 58 %).

Síntesis 36

(R)-2',4'-difluoro-N-(3-(2-hidroxi-1-(metilamino)etil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD810**)



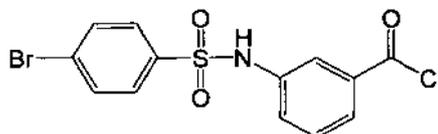
Se añadió una solución de LiOH·H₂O (960 mg, 23 mmol) en agua (15 ml) a una solución de **ABD810a** (1,06 g, 2,38 mmol) en THF (2,5 ml) y MeOH (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 65 °C durante una noche, después de lo cual se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml), después se neutralizó cuidadosamente con HCl 2 M a pH 7. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes proporcionó el producto en forma de una goma, que volvió a disolverse en Et₂O y después Et₂O/hexano y se volvió a evaporar para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (807 mg, 81 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,98 (3H, s), 3,12 - 3,20 (1H, m), 3,28 - 3,38 (2H, m), 4,83 (1H, s), 6,79 (2H, a t, *J* = 9,5 Hz), 7,04 (1H, s), 7,13 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,19 (1H, td, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 7,37 (1H, ddd, *J* = 11,5 Hz, 9 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, td, *J* = 9 Hz, 6,5 Hz), 7,64 (2H, d, *J* = 8,5 Hz) y 7,77 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). CLEM: (MH)⁺ = 419.

Síntesis 37(S)-2',4'-difluoro-N-(3-(2-hidroxi-1-(metilamino)etil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD811**)

5

Se preparó el compuesto del título usando un método análogo al usado para **ABD810**, comenzando con (S)-4-feniloxazolidin-2-ona. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,98 (3H, s), 3,12 - 3,20 (1H, m), 3,28 - 3,38 (2H, m), 4,83 (1H, s), 6,79 (2H, a t, *J* = 9,5 Hz), 7,04 (1H, s), 7,13 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,19 (1H, td, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 7,37 (1H, ddd, *J* = 11,5 Hz, 9 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, td, *J* = 9 Hz, 6,5 Hz), 7,64 (2H, d, *J* = 8,5 Hz) y 7,77 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). CLEM: (MH)⁺ = 419.

10

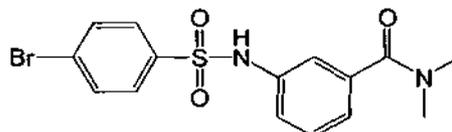
Síntesis 3815 Cloruro de 3-(4-bromofenilsulfonamido)benzoílo (**ABD833d**)

20

Una suspensión de ácido 3-(4-bromofenilsulfonamido)benzoico (2,30 g, 6,46 mmol) en DCM (50 ml) se agitó y se enfrió en atmósfera de argón a 0 °C. Después se añadió cloruro de oxalilo (676 µl, 7,11 mmol) gota a gota mediante una jeringa, seguido de DMF (50 µl). Después, la solución resultante se agitó durante una noche, permitiendo que la mezcla de reacción se calentase a temperatura ambiente. La solución se usó sin purificación adicional.

Síntesis 39

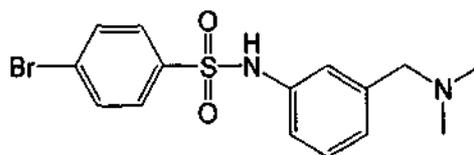
25

3-(4-bromofenilsulfonamido)-*N,N*-dimetilbenzamida (**ABD833c**)

30

Se enfrió a 0 °C una solución de **ABD833d** (2,42 g, 6,46 mmol) en DCM (50 ml) en atmósfera de argón. Se añadió dimetilamina (2 M en THF, 16,15 ml, 32,30 mmol) gota a gota mediante una jeringa. Una vez se completó la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y NH₄Cl sat. (25 ml). La fase acuosa se acidificó (pH 2) con solución de HCl 2 M y las capas se separaron. Después se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. La evaporación y la recristalización (MeOH) dieron el compuesto del título en forma de prismas incoloros (2,35 g, 95 %).

35

Síntesis 4040 4-bromo-N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)bencenosulfonamida (**ABD833b**)

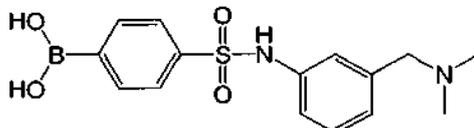
45

Se disolvió **ABD833c** (500 mg, 1,31 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de argón (requiere un calentamiento suave). Cuando la temperatura llegó a 30 °C, se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 2,62 ml, 2,62 mmol) mediante una jeringa durante 15 minutos y se observó efervescencia. Después de 1 hora la reacción se diluyó con THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió Na₂SO₄·10H₂O (s) en porciones hasta que la efervescencia cesó. La mezcla se filtró a través de celite los sólidos se lavaron con EtOAc (4 x 50 ml) y MeOH (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (273 mg, 57 %).

Síntesis 41

Ácido 4-(*N*-(3-((dimetilamino)metil)fenil)sulfamoil)fenilborónico (**ABD833a**)

5

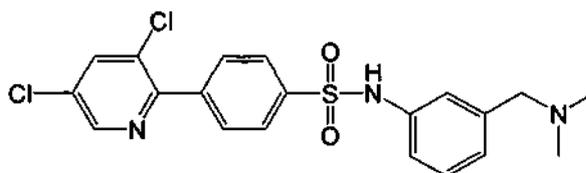


Se suspendió **ABD833b** (500 mg, 1,36 mmol), bis(pinacolato)diboro (518 mg, 2,04 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (51 mg, 5 mol %) y KOAc (453 mg, 4,62 mmol) en DMSO (5 ml). La reacción se purgó con argón en un baño ultrasónico durante 5 minutos y después se colocó en un baño de aceite precalentado (90 °C) durante 1,5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml), se acidificó (pH 1) con HCl 2 M y después se neutralizó con Na₂CO₃ (ac. sat.). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml) y después las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con NH₃ 2 M al 5 %/MeOH en DCM, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo oscuro (708 mg, cuantitativo).

Síntesis 42

4-(3,5-dicloropiridin-2-il)-*N*-(3-((dimetilamino)metil)fenil)benceno-sulfonamida (**ABD833**)

20

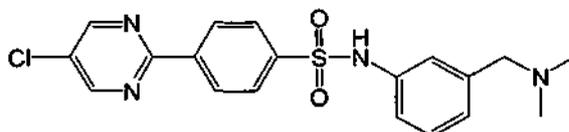


Se disolvió 2-bromo-2,5-dicloropiridina (236 mg, 1,05 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 5 mol %) en una solución recién preparada de **ABD833a** (aprox. 1,27 mmol) en DMSO (20 ml), y se añadió solución 2 M de Na₂CO₃ (1,58 ml, 3,15 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se purgó con argón durante 5 minutos mientras se colocó en un baño ultrasónico. Después el matraz se colocó en un baño de aceite precalentado (90 °C) durante 1 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se acidificó con HCl 2 M. La mezcla en bruto se purificó toscamente por cromatografía SCX-2 (Isolute, 2 g) y el material resultante se volvió a purificar por cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Isolute II de 70 g, SP4), eluyendo con NH₃/MeOH 2 M al 4,5-5,5 % en DCM, después por HPLC de fase inversa. Finalmente, la trituración con 1:1 v/v de Et₂O: hexano dio el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (23 mg, 5 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,15 (6H, s), 3,33 (2H, s), 6,98 (1H, t, *J* = 2 Hz), 7,03 - 7,09 (2H, m), 7,21 (1H, t, *J* = 8 Hz), 7,78 (2H, dt, *J* = 8,5 Hz, 2 Hz), 7,83 (2H, dt, *J* = 8,5 Hz, 2 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 2 Hz) y 8,54 (1H, d, *J* = 2 Hz). CLEM: (MH)⁺ = 436; (M-H)⁻ = 434.

Síntesis 43

4-(5-cloropirimidin-2-il)-*N*-(3-((dimetilamino)metil)fenil)bencenosulfonamida (**ABD834**)

35



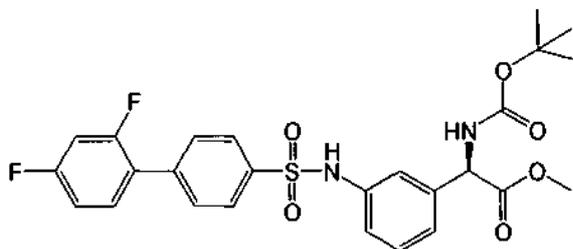
40

Se suspendió **ABD833a** (250 mg, 0,75 mmol), 2,5-dicloropirimidina (133 mg, 0,90 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (29 mg, 5 mol %) en DME (4 ml) y después se añadió Na₂CO₃ 2 M (1,12 ml, 2,24 mmol). Después se purgó la reacción con argón mientras reposaba en un baño ultrasónico durante 5 minutos y se colocó en un baño de aceite precalentado (90 °C) durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con MeOH 2 M al 5 %/NH₃ en DCM y después por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (31 mg, 10 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,54 (6H, s), 4,12 (2H, s a), 6,90 - 7,40 (4H, m), 7,90 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8,43 (2H, d, *J* = 9 Hz), 9,04 (2H, s) y 10,61 (1H, s a). CLEM: (MH)⁺ = 403.

50

Síntesis 44

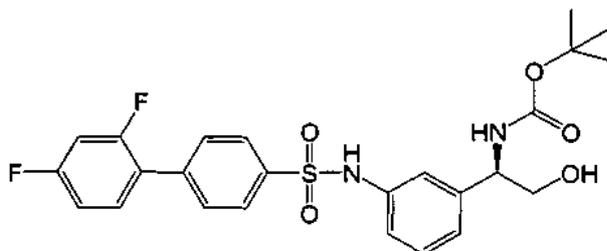
2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-(2,4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)acetato de (*R*)-metilo (**ABD854b**)



- 5 Se agitó 2-(3-aminofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetato de (R)-metilo (385 mg, 1,37 mmol) (preparado de una manera similar a la del (S)-isómero **ABD855c**) y cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo (396 mg, 1,37 mmol) en EtOAc (10 ml) y se añadió agua (10 ml) y K₂CO₃ (760 mg, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se diluyó con EtOAc (20 ml) y se separaron el agua (20 ml) y las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el material en bruto se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con 10-50 % de acetona/hexano, para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (580 mg, 80 %).

Síntesis 45

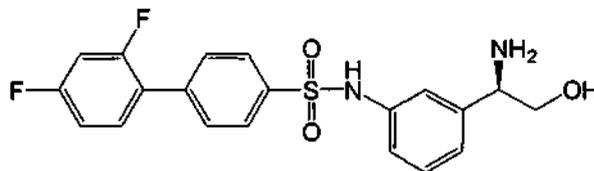
- 15 1-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)-2-hidroxiethylcarbamato de (R)-*tert*-butilo (**ABD854a**)



- 20 Una solución de **ABD854b** (1,0 g, 1,9 mmol) en THF seco (60 ml) se enfrió en atmósfera de 0 °C y se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 9,4 ml, 9,4 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió Na₂SO₄·10H₂O (s) hasta que cesó el burbujeo. La mezcla se diluyó con más THF (60 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se filtró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por
- 25 cromatografía sobre SiO₂ (cartucho Isolute II de 20 g, SP4), eluyendo con acetona al 30 %/hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (195 mg, 20 %).

Síntesis 46

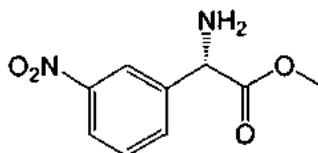
- 30 (R)-N-(3-(1-amino-2-hidroxiethyl)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD854**)



- 35 Se agitó una solución de **ABD854a** (195 mg, 0,37 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió TFA (5 ml). Después de 1 hora los disolventes se evaporaron y el residuo volvió a disolverse en DCM (5 ml) y se cargó en un cartucho SCX (2,0 g, Isolute II) y se eluyó con DCM/MeOH (1:1, 2 x 5 ml) y después 5 % - 20 % de NH₃ 2 M/MeOH en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar una goma de color amarillo que se trituró con Et₂O/hexano (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (118 mg, 79 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,18 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,32 - 3,37 (1H, m
- 40 oscurecido por el pico de agua), 3,79 (1H, dd, J = 8 Hz, 4,5 Hz), 4,83 (1H, s a), 6,96 (2H, a t, J = 7 Hz), 7,10 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 8 Hz), 7,18 (1H, td, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,37 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, 9 Hz, 2,5 Hz), 7,59 (1H, td, J = 8,5 Hz, 6,5 Hz), 7,65 (2H, dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz) y 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz). CLEM: (MH)⁺ = 405.

Síntesis 47

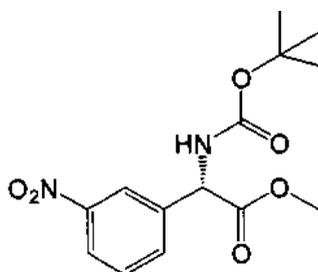
- 2-amino-2-(3-nitrofenil)acetato de (S)-metilo (**ABD855e**)



5 Una mezcla de HNO₃ (30 ml) y H₂SO₄ (30 ml) se enfrió por debajo de -10 °C y se añadió una solución de clorhidrato de metil (S)-fenilglicina (32,0 g, 0,149 mmol) en H₂SO₄ (30 ml) gota a gota mientras se agitaba. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de dejarla calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se vertió en hielo y después se ajustó a pH 9 con NH₄OH conc., mientras se enfriaba para mantener la temperatura interna < 30 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (30,3 g, 97 %), que se usó sin purificación adicional.

Síntesis 48

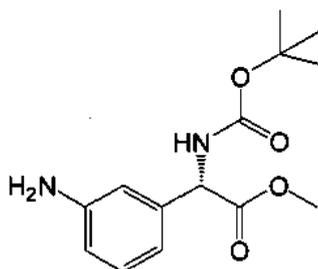
15 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)acetato de (S)-metilo (**ABD855d**)



20 Una suspensión de **ABD855e** (30,3 g, 0,144 mol) y trietilamina (25 ml, 0,18 mol) en DCM (300 ml) se agitó a 0 °C y se añadió (BOC)₂O (40 g, 0,18 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, dejando que se calentara a temperatura ambiente. La TLC indicó que quedaba algo de material de partida, por lo que se añadió (BOC)₂O (5 g, 22 mmol) y la agitación continuó otras 3 horas. Después se vertió la mezcla en agua (200 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (0 % - 20 % de EtOAc/hexano) y después por trituración con hexano templado (3 x) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11 g, 25 %).

Síntesis 49

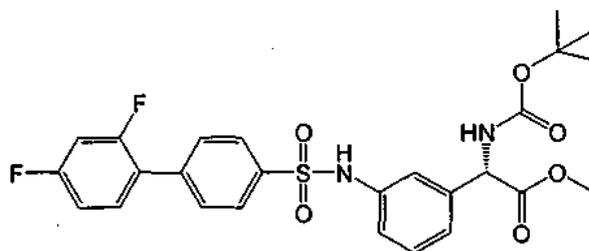
30 2-(3-aminofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acetato de (S)-metilo (**ABD855c**)



35 Se cargó un autoclave de 1 l con una solución de **ABD855d** (11,0 g, 37 mmol) en MeOH 150 ml). Se añadió Pd/C (10 %, 1,0 g) en forma de una suspensión en EtOAc (5 ml) y el autoclave se cerró herméticamente y se cargó a 50 bar (~5 MPa) con H₂ (g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtró a través de celite. La evaporación de los disolventes dio el compuesto del título en forma de un aceite de color verde oscuro (10,3 g, cuantitativo), que se usó sin purificación adicional.

Síntesis 50

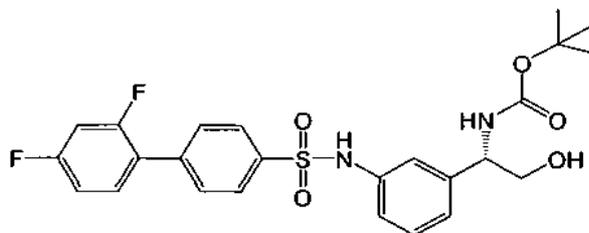
40 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)acetato de (S)-metilo (**ABD855b**)



Una solución de cloruro de 2',4'-difluorobifenilsulfonilo (2,0 g, 6,9 mmol) en DCM (20 ml) se enfrió en atmósfera de argón a 0 °C y se añadió **ABD855c** (2,4 g, 8,8 mmol), seguido de DMAP (1 cristal) y piridina (2,94 ml, 36,5 mmol). La solución se agitó durante una noche, dejando que se calentara a temperatura ambiente y después se diluyó con más DCM (50 ml) y HCl 1 M (20 ml) y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y el DCM se lavó con HCl 1 M (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (3,75 g, cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

Síntesis 51

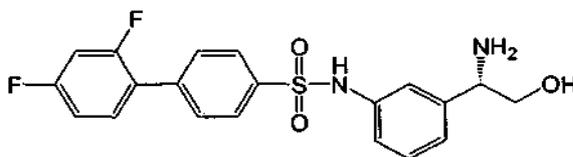
1-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)-2-hidroxiethylcarbamato de (S)-*terc*-butilo (**ABD855a**)



Una solución de **ABD855b** (1,0 g, 1,87 mmol) en THF seco (20 ml) se enfrió en atmósfera de -10°C y se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 3,75 ml, 3,75 mmol) mediante una jeringa. La solución se agitó durante 2 horas, dejando que se calentara a temperatura ambiente y después se vertió sobre NH₄Cl al 10 % (ac., 25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar una goma de color naranja. Esta se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (20 %-30 % de acetona/hexano) para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (659 mg, 70 %).

Síntesis 52

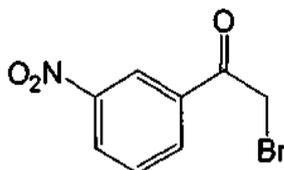
(S)-N-(3-(1-amino-2-hidroxiethyl)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD855**)



Se agitó **ABD855a** (100 mg, 0,20 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió HCl/dioxano (3 M, 5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró a presión reducida. El residuo se agitó con Et₂O (5 ml) dando un sólido de color pardo claro que se recogió mediante filtración por succión. La trituration con más Et₂O y después con hexano dio el compuesto del título en forma de sal de clorhidrato (77 mg, 87 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,50 - 3,70 (2H, m), 4,20 (1H, m), 5,49 (1H, m), 7,00 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,10 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7,14 - 7,30 (3H, m), 7,45 - 7,55 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,65 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7,85 (2H, d, *J* = 8 Hz), 8,35 (2H, s a) y 10,50 (1H, s). CLEM: (MH)⁺ = 405.

Síntesis 53

2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona

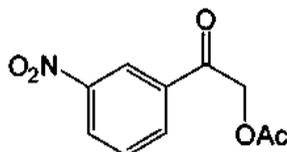


Se disolvió m-nitroacetofenona (20 g) en ácido acético (150 ml) en atmósfera de argón. Se añadió tribromuro de piridinio (38,7 g) de una vez; la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después se inactivó con agua (250 ml). El producto se filtró y se secó al aire para dar el compuesto del título (25 g, 84 %).

5

Síntesis 54

Acetato de 2-(3-nitrofenil)-2-oxoetilo



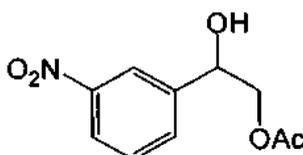
10

Se disolvió 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (25 g) en metiletil cetona (150 ml). Se añadió NaOAc (12,5 g) y la mezcla se agitó durante 48 horas. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre Na₂SO₄ se concentró para dar el compuesto del título (20 g, 87 %).

15

Síntesis 55

Acetato de 2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)etilo



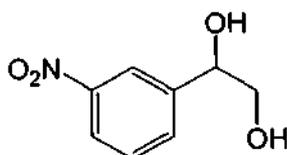
20

Se disolvió acetato de 2-(3-nitrofenil)-2-oxoetilo (20 g) en MeOH (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro sódico (6,78 g) a pellizcos a la mezcla de reacción y esta se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de acetona (10 ml) y la mezcla se concentró para dar un sólido. El sólido se trató con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El compuesto del título en bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional (18 g, 89 %).

25

Síntesis 56

30 1-(3-nitrofenil)etan-1,2-diol



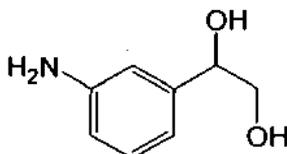
35

Se disolvió acetato de 2-hidroxi-2-(3-nitrofenil)etilo (18 g) en MeOH (180 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (22 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío, se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (13 g, 88 %).

Síntesis 57

40

1-(3-aminofenil)etan-1,2-diol



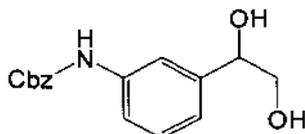
45

Se disolvió 1-(3-nitrofenil)etan-1,2-diol (10 g) en MeOH (100 ml). Se añadió Pd al 10 %/C (1,3 g), la mezcla se hidrogenó a 275,79 kPa (40 psi) de H₂ durante 1 hora. La masa de reacción se filtró a través de Hyflo y se concentró para dar el compuesto del título en bruto (10 g, 92 %).

Síntesis 58

3-(1,2-dihidroxietil)fenilcarbamato de bencilo

5

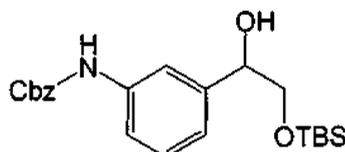


Se disolvió 1-(3-aminofenil)etan-1,2-diol (10 g) en DCM (80 ml). Se añadió H₂O (80 ml) y Na₂CO₃ (10,98 g) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bencilcloroformiato (22 g) gota a gota durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (8 g, 45 %).

10

Síntesis 593-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenilcarbamato de bencilo

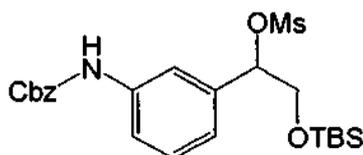
15



Se disolvió 3-(1,2-dihidroxietil)fenilcarbamato de bencilo (8 g) en DMF seca (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió imidazol (2,8 g) y TBSCl (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (6 g, 60 %).

20

25

Síntesis 60Metanosulfonato de 1-(3-(benciloxycarbonilamino)fenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo

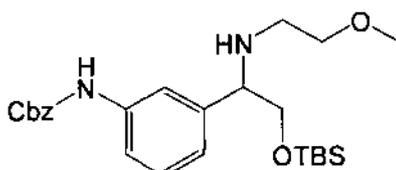
30

Se disolvió 3-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-hidroxietil)fenilcarbamato de bencilo (4 g) en DCM seca (80 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (5 g), seguido de cloruro de mesilo (3,42 g) añadido gota a gota durante un periodo de 2 horas. La temp. de reacción se mantuvo a 0 °C durante otras 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua, se extrajo en DCM y se concentró al vacío a una temperatura por debajo de 25 °C. El producto en bruto (3,5 g) era inestable y se usó en la siguiente etapa tan pronto como fue posible.

35

Síntesis 61Éster bencílico del ácido {3-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-fenil}-carbámico

40

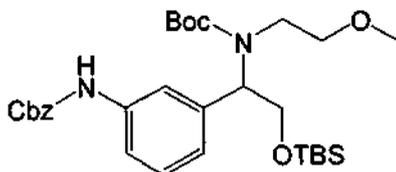


Se disolvió metanosulfonato de 1-(3-(benciloxycarbonilamino)fenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilo (3,5 g) en THF seco (10 ml) y se añadió metoxietilamina (5,4 g) en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1 g, 30 %).

45

Síntesis 62

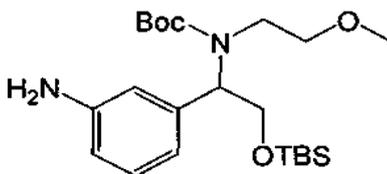
5 Éster bencílico del ácido {3-[1-*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-fenil}-carbámico



10 Se añadió éster bencílico del ácido {3-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-fenil}-carbámico (1 g) en DCM seco (10 ml) y se agitó en atmósfera de argón a 0 °C. Se añadió trietilamina (0,4 g) y (BOC)₂O (0,52 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (400 mg).

15 Síntesis 63

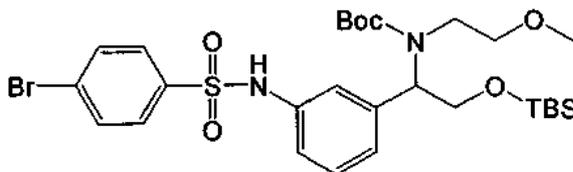
1-(3-aminofenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo



20 Se añadió éster bencílico del ácido {3-[1-*tert*-butoxicarbonil-(2-metoxi-etil)-amino]-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil}-fenil}-carbámico a HCl etanólico (20 ml) a 0 °C, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (300 mg).

25 Síntesis 64

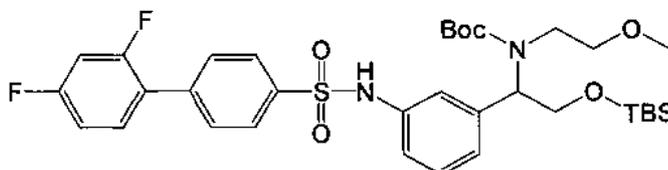
1-(3-(4-bromofenilsulfonamido)fenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (**ABD858b**)



30 Una suspensión de 1-(3-aminofenil)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,95 mmol) y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (0,99 g) en cloroformo (20 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió N,N-diisopropil etil amina (1 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas a 60 °C. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), HCl 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes dio un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,3 g).

40 Síntesis 65

2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)etil(2-metoxietil)carbamato de *tert*-butilo (**ABD858a**)

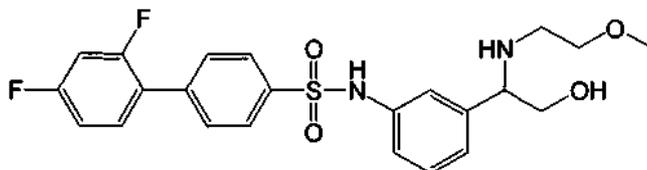


45

Se agitó **ABD858b** (300 mg) y ácido 2,4-difluorofenilborónico (110 mg) en DME (8 ml) y se añadió Na_2CO_3 2 M (1,2 ml). El matraz se tapó y se lavó abundantemente con N_2 (g) durante 5 minutos. después se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 mg), se puso el matraz en un baño de aceite a 90°C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró sobre un lecho de celite y se diluyó con EtOAc (50 ml). La solución se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente a presión reducida dio un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10 % en hexano) seguido de trituración con n-pentano y éter y se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (200 mg).

Síntesis 66

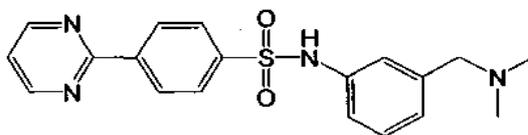
2',4'-difluoro-N-(3-(2-hidroxi-1-(2-metoxietilamino)etil)fenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD858**)



Se añadió **ABD858a** (200 mg) a HCl etanólico (20 ml) a 0°C , se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 20 % en n-hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso (50 mg, 38 % de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,11 (3H, s), 3,26 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,54 (2H, m), 3,76 (1H, m), 3,94 (3H, m), 5,17 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,54 (2H, m), 6,91 - 7,02 (3H, m), 7,38 (1H, m), 7,59 (2H, d, $J = 8,4$ Hz) y 7,94 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); CLEM: $(\text{M})^+ = 462$.

Síntesis 67

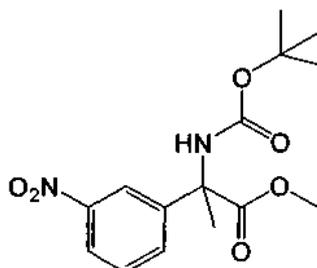
N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-4-(pirimidin-2-il)benzenosulfonamida (**ABD860**)



Se disolvió 4-bromo-N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)benzenosulfonamida (273 mg, 0,74 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (101 mg, 0,81 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (29 mg, 5 mol %) en DME (4 ml) y se añadió solución 2 M de Na_2CO_3 (1,11 ml, 2,22 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se purgó con argón durante 5 minutos mientras se colocó en un baño ultrasónico. Después se colocó en matraz en un baño de aceite precalentado (90°C) durante 1 hora. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se absorbió sobre sílice. El material se semipurificó por cromatografía ultrarrápida (Isolute II, cartucho de sílice de 70 g, SP4) eluyendo con 4,5 - 5,5 % de $\text{MeOH}/\text{NH}_3:\text{DCM}$, seguido de HPLC de fase inversa y finalmente por trituración con 1:1 v/v $\text{Et}_2\text{O}:\text{hexano}$ para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (26 mg, 10 %). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,13 (6H, s), 3,32 (2H, s), 6,99 (1H, s a), 7,06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,21 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,92 (2H, s) y 9,25 (1H, s). CLEM: $(\text{MH})^+ = 369$; $(\text{M}-\text{H})^- = 367$.

Síntesis 68

2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-nitrofenil)propanoato de metilo (**ABD862d**)

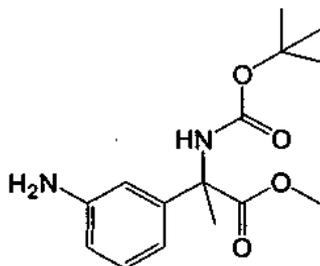


Se agitó una solución de **ABD855d** (1,0 g, 3,2 mmol) y MeI (2,0 ml, 32,2 mmol) en THF seco (15 ml) en atmósfera de argón a 0°C y se añadió KO^tBu (470 mg, 4,2 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 2 días, dejando que se calentara a temperatura ambiente. El análisis HPLC indicó que una cantidad significativa de material de partida estaba presente todavía por lo que se añadió una porción más de KO^tBu (35 mg, 0,32 mmol) y la agitación se

- continuó durante una hora, después de lo cual se añadió una segunda porción de KO^tBu (70 mg, 0,64 mmol) y MeI (0,36 ml, 6,4 mmol) y la agitación se continuó durante una noche. Después se añadió NH₄Cl saturado (ac., 5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida seca sobre SiO₂ (5 %-20 % de EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (503 mg, 48 %).

Síntesis 69

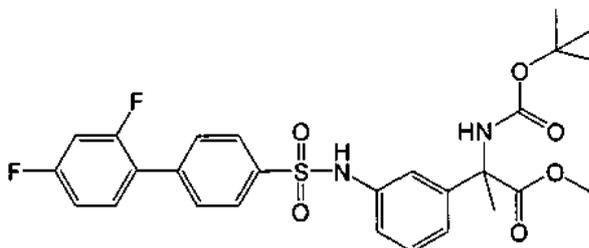
- 10 2-(3-aminofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (**ABD862c**)



- 15 Se agitó una solución de **ABD862d** (500 mg, 1,54 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió Pd/C (10 %, 50 mg) en forma de una suspensión en MeOH (1 ml). El matraz se equipó con un balón de H₂ (g) y se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y los disolventes se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color verde claro (440 mg, 97 %), que se usó sin purificación adicional.

Síntesis 70

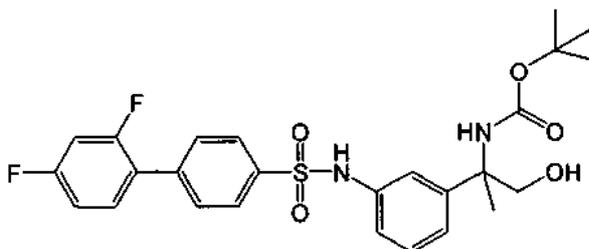
- 20 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)propanoato de metilo (**ABD862b**)



- 25 Una solución de **ABD862c** (440 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de 2',4'-bifenilsulfonilo (408 mg, 1,5 mmol), seguido de piridina (600 µl, 585 mg, 7,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, dejando que se calentara a temperatura ambiente y después se añadió agua (10 ml) y HCl 2 M (10 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los disolventes dio el compuesto del título en forma de una goma de color naranja (800 mg, 97 %) que no se purificó más.

Síntesis 71

- 35 2-(3-(2',4'-difluorobifenil-4-ilsulfonamido)fenil)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**ABD862a**)

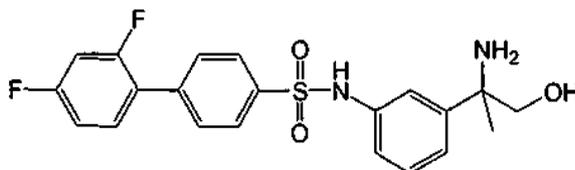


- 40 Una solución de **ABD862b** (800 mg, 1,46 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -5 °C (hielo/MeOH) y se añadió LiAlH₄ (1 M en THF, 7,3 ml, 7,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante una noche, dejando que se calentara a temperatura ambiente. Después se volvió a enfriar hasta -5 °C y se añadió NH₄Cl sat. (ac., 5 ml) con cuidado,

seguido de agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de filtración a través de celite, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (20 %-40 % de acetona/hexano) para dar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo claro (330 mg, 44 %).

Síntesis 72

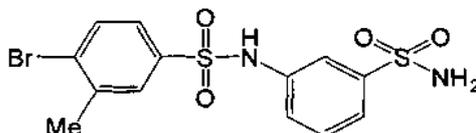
N-(3-(2-amino-1-hidroxiopropan-2-il)fenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD862**)



Se agitó a temperatura ambiente una solución de **ABD862a** (330 mg, 0,64 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió HCl/dioxano (4 M, 3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó el disolvente a presión reducida. La goma de color amarillo resultante se recogió en MeOH (5 ml) y se cargó sobre una columna SCX-2 (2 g). La columna se eluyó con MeOH (3 x 5 ml) y después NH₃ al 15 %/MeOH, dando como resultado algo de purificación. El procedimiento se repitió y la goma de color naranja resultante se trituró con Et₂O para proporcionar una espuma de color blanquecino. La purificación final por HPLC preparativa de fase inversa dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 18 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 (3H, s), 3,27 (2H, s), 4,78 (1H, s a), 6,88 - 6,92 (1H, m), 7,04 - 7,10 (2H, m), 7,14 - 7,22 (2H, m), 7,37 (1H, ddd, *J* = 11,5 Hz, 9 Hz, 2 Hz), 7,58 (1H, td, *J* = 9 Hz, 6,5 Hz), 7,61 (2H, dd, *J* = 8,5 Hz, 1,5 Hz) y 7,80 (2H, d, *J* = 8,5 Hz). CLEM: (MH)⁺ = 419; (M-H)⁻ = 417.

Síntesis 73

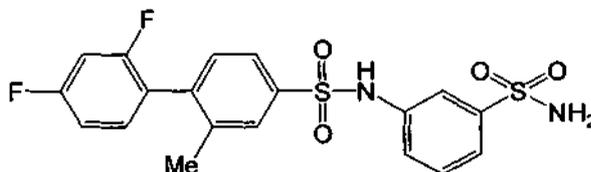
4-bromo-3-metil-*N*-(3-sulfamoilfenil)bencenosulfonamida (**ABD866a**)



Método E: Se disolvió cloruro de 4-bromo-3-metilbencenosulfonilo (1,5 g) en DCM (30 ml). Se añadió 3-aminobencenosulfonamida (3 g), seguido de piridina (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se acidificó (HCl). El sólido se recogió por filtración, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se recogió, se secó, la mayoría del disolvente se retiró y el producto cristalizó mediante la adición de gasolina.

Síntesis 74

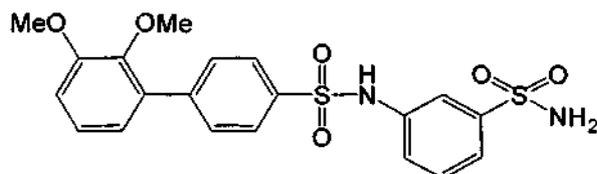
2'-4'-difluoro-2-metil-*N*-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD866**)



Usando un método análogo al método B, usando **ABD866a** y ácido 2,4-difluorobencenoborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo, contaminado con una pequeña cantidad de **ABD866a**.

Síntesis 75

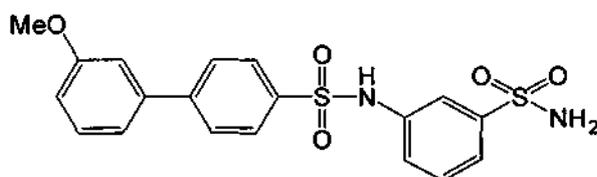
2',3'-dimetoxi-*N*-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD867**)



- 5 Usando un método análogo al método B, usando **ABD751a** y ácido 2,3-dimetoxibencenoborónico, se obtuvo un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en DCM y cristalizó mediante la adición de gasolina para dar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo claro. RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6): δ 3,52 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,92 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,34 (1H, m), 7,45 (4H, m), 7,66 (3H, m), 7,86 (2H, d, $J = 7,9$ Hz) y 10,77 (1H, s).

Síntesis 76

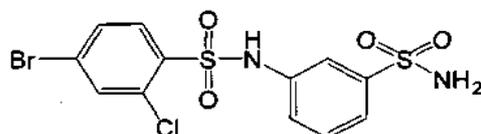
- 10 3'-metoxi-*N*-(3-sulfamoylphenyl)bifenil-4-sulfonamida (**ABD869**)



- 15 Usando un método análogo al método B, usando **ABD751a** y ácido 3-metoxibencenoborónico, se obtuvo un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en DCM y cristalizó mediante la adición de gasolina para dar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo claro. RMN ^{13}C (DMSO- d_6): δ 55,2, 112,3, 114,5, 116,4, 119,6, 121,2, 122,9, 127,5, 127,9, 130,0, 130,3, 138,1, 138,3, 139,7, 144,5, 145,1 y 159,8. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 3,80 (3H, s), 6,98 (1H, d), 7,22 - 7,47 (7H, m), 7,66 (1H, s) y 7,87 (4H, m).

Síntesis 77

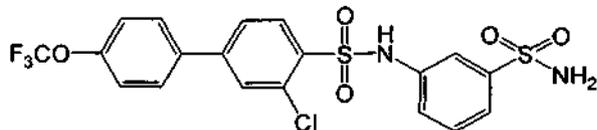
- 4-bromo-2-cloro-*N*-(3-sulfamoylphenyl)bencenosulfonamida (**ABD870a**)



- 25 Usando un método análogo al método E, usando cloruro de 4-bromo-2-clorobencenosulfonilo y 3-aminobencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis 78

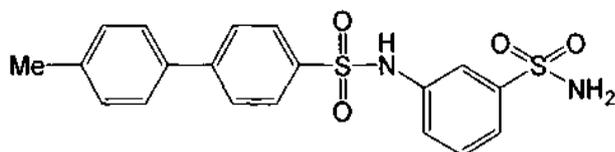
- 30 3-cloro-*N*-(3-sulfamoylphenyl)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-sulfonamida (**ABD870**)



- 35 Usando un método análogo al método B, usando **ABD870a** y ácido 4-trifluorometoxibencenoborónico, se obtuvo un aceite de color pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna y después se bombeó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,30 (1H, m), 7,40 - 7,49 (4H, m), 7,63 (1H, s), 7,83 (1H, m), 7,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,98 (1H, s), 8,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz) y 11,17 (1H, s a).

Síntesis 79

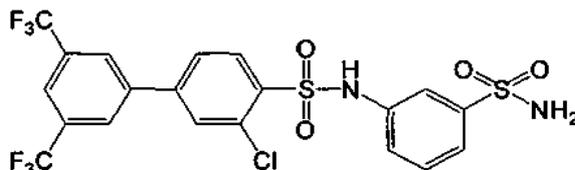
- 40 4'-metil-*N*-(3-sulfamoylphenyl)bifenil-4-sulfonamida (**ABD871**)



Usando un método análogo al método B, usando **ABD751a** y ácido 4-metilbencenoborónico se obtuvo un sólido de color blanquecino. El sólido se lavó con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 2,33 (3H, s), 7,29 (3H, m), 7,44 (4H, m), 7,60 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,66 (1H, s) y 7,84 (4H, m).
 5 RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 20,7, 116,1, 121,7, 122,3, 126,8, 127,2, 127,4, 129,7, 129,9, 135,3, 137,6, 138,3, 138,3, 144,5 y 145,1.

Síntesis 80

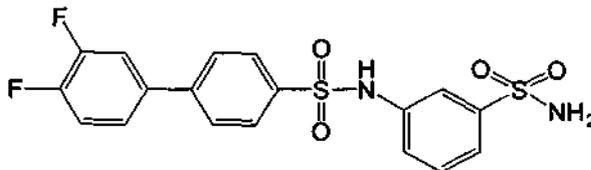
- 10 3-cloro-*N*-(3-sulfamoilfenil)-3',5'-bis(trifluorometil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD872**)



- 15 Usando un método análogo al método B, usando **ABD870a** y ácido 3,5-bis(trifluorometil)bencenoborónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): 7,32 (1H, m), 7,43 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,03 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 8,20 (3H, m), 8,46 (2H, s) y 11,19 (a s).

Síntesis 81

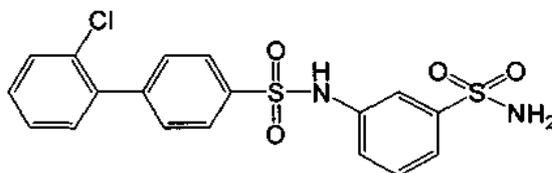
- 20 3',4'-difluoro-*N*-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD873**)



- 25 Usando un método análogo al método B, usando **ABD751a** y ácido 3,4-difluorobencenoborónico se obtuvo un sólido de color blanquecino. El sólido se lavó con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 116,1, 116,4, 118,2, 121,6, 122,2, 124,0, 127,3, 127,5, 130,0, 135,7 (d, *J* = 3,9 Hz), 138,2, 138,5, 142,3, 145,1, 147,8 (d, *J* = 14,7 Hz) y 151,7 (d, *J* = 12,7 Hz). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 7,35 - 7,57 (6H, m), 7,66 (1H, s) y 7,88 (4H, m).

30 Síntesis 82

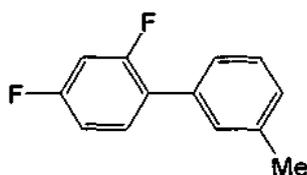
- 2'-cloro-*N*-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD874**)



- 35 Usando un método análogo al método B, usando **ABD751a** y ácido 2-clorobencenoborónico se obtuvo un sólido de color blanquecino. El sólido se lavó con DCM para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 116,5, 121,0, 122,3, 126,5, 126,7, 127,5, 130,0, 130,2, 130,8, 131,1, 131,3, 138,1, 138,3, 138,6, 143,2 y 145,1. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 6,60 (1H, s), 7,42 - 7,65 (9H, m), 7,63 (2H, d, *J* = 8,2 Hz) y 7,90 (2H, d, *J* = 6,4Hz).
 40

Síntesis 83

- 45 2,4-difluoro-3'-metilbifenilo (**ABD875c**)

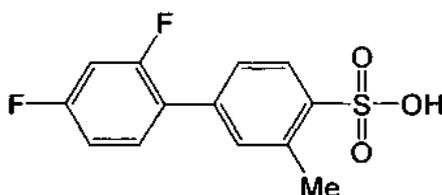


Usando un método análogo al método B, usando 3-bromotolueno y ácido 2,4-difluorobenceno borónico, el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite transparente.

5

Síntesis 84

Ácido 2',4'-difluoro-3-metilbifenil-4-sulfónico (**ABD875b**)



10

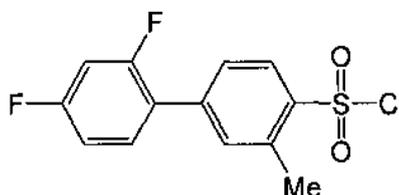
Se disolvió **ABD875c** (2 g) en cloroformo (30 ml). Se añadió ácido clorosulfónico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se dejó evaporar el cloroformo en una campana extractora hasta que se detectó la separación de un aceite oscuro. El cloroformo se decantó y el aceite se lavó con más cloroformo. Las fracciones de cloroformo se combinaron y se dejaron en reposo, decantando el disolvente de forma intermitente de cualquier aceite que se separara. Dejando reposar más, el compuesto del título se precipitó del cloroformo en forma de grandes cristales de color blanco.

15

Síntesis 85

20

Cloruro de 2',4'-difluoro-3-metilbifenil-4-sulfonilo (**ABD875a**)



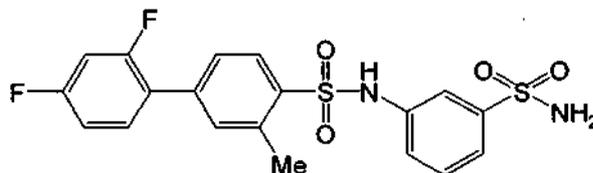
25

Se calentó **ABD875b** (1,8 g) a reflujo en cloruro de tionilo (20 ml) que contenía una cantidad catalítica de DMF, durante 5 horas. Los disolventes se evaporaron con adición de tolueno y se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Síntesis 86

30

2'-4'-difluoro-3-metil-N-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD875**)



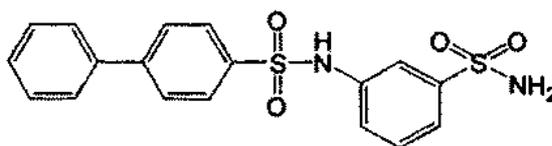
35

Usando un método análogo al método A, usando **ABD875a** y 3-aminobencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite espeso transparente. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 2,66 (3H, s), 7,20 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,42 (4H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 - 7,62 (4H, m), 8,02 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) y 10,92 (1H, s a).

Síntesis 87

40

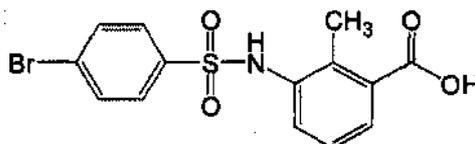
N-(3-sulfamoilfenil)bifenil-4-sulfonamida (**ABD879**)



5 Usando un método análogo al método A, usando cloruro de bifenilsulfonilo y 3-aminobencenosulfonamida, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,34 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,43 - 7,48 (7H, m), 7,69 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (4H, m) y 10,79 (1H, s a).

Síntesis 88 (referencia)

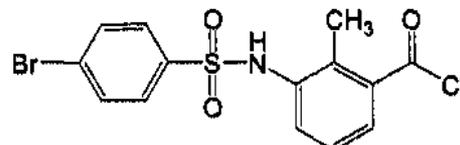
10 Ácido 3-(4-bromofenilsulfonamido)-2-metilbenzoico (ABD882d)



15 Se preparó el compuesto del título usando un método análogo al método A, usando cloruro de 4-bromobencenosulfonilo, ácido 3-amino-2-metilbenzoico y un gran exceso de piridina. El compuesto del título se precipitó al repartir la mezcla de reacción entre HCl diluido y DCM. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en acetato de etilo y se secó. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido.

20 Síntesis 89 (referencia)

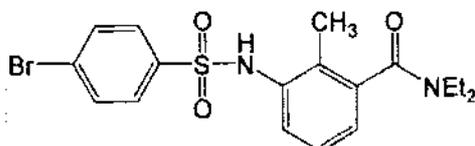
Cloruro de 3-(4-bromofenilsulfonamido)-2-metilbenzoílo (ABD882c)



25 Se suspendió **ABD880d** (4 g) en tolueno (30 ml) y se sometió a reflujo en presencia de cloruro de tionilo (10 ml) durante una noche. Los disolventes se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo.

30 Síntesis 90 (referencia)

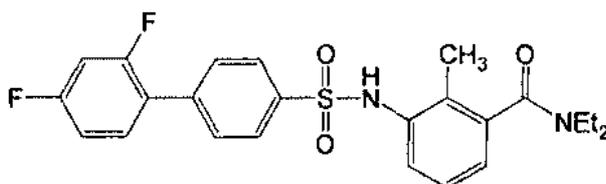
3-(4-bromofenilsulfonamido)-*N,N*-dietil-2-metilbenzamida (ABD882b)



35 Se disolvió **ABD880c** (1 g) en THF (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dietilamina (4 ml) y se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante otras 4 horas, se vertió en HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar un aceite. La trituración con éter dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

40 Síntesis 91 (referencia)

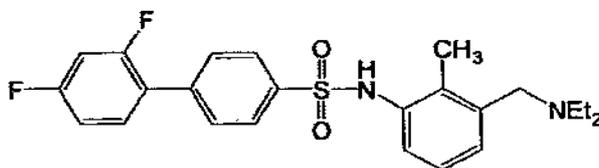
3-(2',4'-difluorobifenil)-4-ilsulfonamido)-*N,N*-dietil-2-metilbenzamida (ABD882a)



Usando un método análogo al método B, usando **ABD882b** y ácido 2,4-difluorobenceno borónico, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,84 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,07 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,82 (3H, s), 2,81 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,58 (1H, m), 7,00 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,11 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,18 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,24 (1H, d, *J* = 7,6 Hz), 7,41 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 7,62 (1H, c, *J* = 8,5 Hz), 7,72 (4H, m) y 9,83 (1H, s).

Síntesis 92 (referencia)

N-(3-((diethylamino)metil)-2-metilfenil)-2',4'-difluorobifenil-4-sulfonamida (**ABD882**)



Se disolvió **ABD882a** (0,5 g) en THF seco y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se añadió LiAlH₄ 1 M en THF (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche, tiempo durante el cual se consumió todo el material de partida. Se añadió lentamente NH₄Cl saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido. RMN ¹³C (DMSO-*d*₆): δ 11,4, 13,1, 46,1, 55,9, 104,8, 112,3, 116,0, 123,4 (dd, *J* = 12,7, 3,9 Hz), 125,6, 127,0, 128,3, 129,5, 132,2, 134,3, 134,8, 138,3, 139,1, 139,9, 159,2 (dd, *J* = 250,0, 12,7 Hz) y 162,3 (dd, *J* = 248,0, 11,7 Hz). RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ 0,88 (6H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,00 (3H, s), 2,95 (4H, c, *J* = 7,0 Hz), 3,38 (2H, oculto), 6,90 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,03 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,13 (1H, d, *J* = 7,0 Hz), 7,21 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,39 (1H, t, *J* = 9,1 Hz), 7,70 (5H, m) y 9,65 (1H, s).

Métodos biológicos

Se realizó el cribado inicial de los compuestos candidatos utilizando ensayos *in vitro* para determinar la potencia, estabilidad metabólica y solubilidad en fluidos biológicamente relevantes. Se evaluó la potencia utilizando un ensayo de viabilidad basado en la supervivencia de la línea celular de macrófagos J774. Los macrófagos están estrechamente relacionados con los osteoclastos y se han utilizado previamente como un sistema modelo para la supervivencia de osteoclastos (véase, por ejemplo, Luckman et al., 1998). Al igual que los osteoclastos, los macrófagos J774 dependen de la actividad continuada de NPKB para la supervivencia, proporcionando así un valioso cribado de los compuestos con actividad antiinflamatoria. Se midió la estabilidad metabólica mediante la determinación de la velocidad de desaparición del compuesto en presencia de preparaciones microsómicas hepáticas humanas, cuantificadas por CL-EM/EM. Se midió la solubilidad mediante el equilibrio del compuesto en fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FISEEAIF) y cuantificado mediante HPLC.

Ensayo de viabilidad de macrófagos J774 Alamar Blue

Se determinó la potencia *in vitro* como agentes antiinflamatorios para varios compuestos de AFSF mediante incubación con macrófagos J774 y posterior determinación de la viabilidad celular.

Las células J774 se colocaron en placas a 10⁴ células por pocillo en 100 µl de αMEM (medio Eagle α modificado) en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos de ensayo a los cultivos y se continuaron los cultivos durante otras 72 horas. Al final del periodo de cultivo, se determinó la supervivencia celular utilizando un ensayo Alamar Blue como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Nociari et al., 1998).

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

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

5 En resumen, se añadió Alamar Blue (Biosource International) sin diluir a cada pocillo (1:10 v/v, 10 µl). Se incubó la placa a 37 °C durante 3-4 horas y se midió la fluorescencia a 590 nm, con un ancho de banda de 25 nm. Una lectura alta indicó células con viabilidad normal, y una lectura baja indicó células que se han dañado y ya no proliferan normalmente. Los controles dieron una lectura fluorescente alta, indicando un número alto de células vivas y sanas.

10 Un compuesto de ensayo potente dio una lectura de fluorescencia baja.

Se expresaron los resultados promedio para cada compuesto de ensayo (n = 5) como un porcentaje (%) del valor de control promedio.

15 *Adición de compuestos.* Todos los compuestos estudiados se formaron como soluciones 100 mM en DMSO. Estas soluciones madre se diluyeron, luego, 1000-10000 x en medio de cultivo (αMEM). A partir de estas soluciones 100 µM o 10 µM, se añadieron directamente cantidades convenientes (3-33 µl) a los pocillos para dar la concentración de compuesto final deseada.

20 Estos ensayos ofrecen numerosas ventajas sobre otros ensayos, incluyendo ensayos MTT: permite un mayor rendimiento; es más sensible; no daña a las células; es más rápido; y da, generalmente, un resultado idéntico a ensayos MTT.

Mediciones de solubilidad acuosa

25 Se midió la solubilidad acuosa termodinámica mediante el equilibrio de varios compuestos de AFSF, en estado sólido, con fluidos intestinales simulados en estado de ayuno (FISEEA) y cuantificados mediante HPLC. La medición de solubilidad en FISEEA proporciona un modelo valioso para la predicción de la disolución del fármaco después de la administración oral.

30 Se preparó FISEEA como se describe a continuación:

Preparación de FISEEA en blanco: Se disolvieron gránulos de NaOH (174 mg), NaH₂PO₄·2H₂O (2,235 g) y NaCl (3,093 g) en 500 ml de agua. Se ajustó el pH a 6,5 utilizando solución NaOH 1 M.

35 *Preparación de FISEEA:* Se disolvió taurocolato de sodio (165 mg) en 25 ml de FISEEA en blanco. Se añadió 0,6 ml de una solución que contiene 100 mg/ml de lecitina en cloruro de metileno. Se eliminó el cloruro de metileno al vacío a aproximadamente 40 °C. El vacío se extrajo durante 15 minutos a 250 mbar, seguido de 15 minutos a 100 mbar. Esto dio como resultado una solución micelar transparente, que no tenía olor perceptible de cloruro de metileno.

40 Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajustó entonces la solución a 100 ml con FISEEA en blanco.

Se determinó la solubilidad acuosa mediante la suspensión de forma separada del compuesto suficiente en el FISEEA para dar una concentración final máxima de ≥ 10 mg/ml de la forma libre parenteral del compuesto. Se equilibró la suspensión a 25 °C durante 24 horas y, luego, se midió el pH. Entonces, se filtró la suspensión a través de un filtro C de fibra de vidrio en una placa de 96 pocillos. Luego se diluyó el filtrado mediante un factor de 100. Se realizó la cuantificación mediante HPLC con referencia a una solución estándar de compuesto a aproximadamente 0,1 mg/ml en DMSO. Se inyectaron diferentes volúmenes de las soluciones de muestra estándar, diluidas y no diluidas. Se calculó la solubilidad utilizando las áreas de máximos determinadas mediante integración del máximo encontrado en el mismo tiempo de retención que el máximo principal en la inyección estándar. Se muestran las condiciones de detección en la tabla siguiente. Se realizó el análisis en un sistema de la serie Agilent HP1100 equipado con un detector de matriz de diodos y utilizando el software ChemStation vB.02.01-SR1.

Tabla 1	
Parámetros del método HPLC para mediciones de solubilidad	
Tipo de método:	Fase inversa con elución de gradiente
Columna:	Phenomenex Luna, C18 (2) 5 µm 50 x 4,6 mm
Temperatura de la Columna (°C):	25
Inyecciones estándar (µl):	1, 2, 3, 5, 7, 10
Inyecciones de ensayo (µl):	1, 2, 3, 10, 20, 50
Detección: Longitud de onda, ancho de banda (nm):	260, 80
Velocidad de flujo (ml / min):	2
Fase A:	TFA al 0,1 % en agua
Fase B:	TFA al 0,085 % en acetonitrilo

	Tiempo (min)	% Fase A	% Fase B
Horario:	0,0	95	5
	1,0	80	20
	2,3	5	95
	3,3	5	95
	3,5	95	5
	4,4	95	5

Ensayo de estabilidad microsomal de hígado humano

5 Se midió la estabilidad metabólica de los derivados de AFSF mediante la determinación de la velocidad de desaparición del compuesto cuando se incubó en presencia de microsomas de hígado humano. Se preparan los microsomas hepáticos a partir del retículo endoplásmico de los hepatocitos y son la fuente principal de las enzimas más importantes (citocromo P450) implicadas en el metabolismo de los fármacos. El estudio de la estabilidad del fármaco en presencia de microsomas hepáticos se acepta como un modelo valioso que permite una predicción

10

Resumen del protocolo:

15 Se obtuvieron microsomas hepáticos humanos a partir de una fuente comercial. Se incubaron compuestos de ensayo (3 μ M) con microsomas hepáticos agrupados (macho y hembra). Se incubaron las muestras durante un periodo de 45 minutos y se eliminaron en 5 puntos temporales y se analizaron los compuestos de ensayo mediante CL-EM/EM.

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

25 Se incubó cada compuesto durante 0, 5, 15, 30 y 45 minutos. Se incubó el control (menos NADPH) solo durante 45 minutos. Se detuvieron las reacciones mediante la adición de 50 μ l de metanol que contiene patrón interno en los puntos temporales apropiados. Se centrifugaron las placas de incubación a 2500 rpm durante 20 minutos a 4 °C para precipitar la proteína.

30 *Análisis cuantitativo:*

Después de la precipitación de la proteína, se combinaron los sobrenadantes de la muestra en casetes de hasta 4 compuestos y se analizaron utilizando condiciones estándar de CL-EM/EM.

35 *Análisis de datos:*

40 A partir de un gráfico del logaritmo natural de la relación del área del máximo (es decir, la relación del área del máximo compuesto: área del máximo estándar interno) frente al tiempo, se determinó el gradiente de la línea. Posteriormente, se calcularon la semivida y la eliminación intrínseca utilizando las siguientes ecuaciones:

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

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

Eliminación intrínseca (CL_{int}) (μ l/min/millones de células) = (V x 0,693) / $t_{1/2}$.

En donde V = volumen de incubación (μ l/mg de proteína microsómica).

45

Estudios farmacocinéticos

Se estudiaron la absorción y la estabilidad metabólica utilizando un ensayo farmacocinético *in vivo*. Se evaluaron niveles de fármaco utilizando ultrarrendimiento de LC/TOF-MS.

50

Se dosificaron tres ratas macho Sprague-Dawley, 200-300 g, por ruta. Se administró el compuesto de ensayo de forma oral o intravenosa (nivel de dosis de 1 mg/kg de peso corporal). Se formuló el compuesto de ensayo en tetraetilenglicol: PBS 50:50 para ambas rutas. Los animales tuvieron acceso libre a los alimentos a lo largo de todo el estudio. El día antes de la dosificación, se canuló la arteria carótida para la recogida de muestras y para el estudio intravenoso, se canuló la vena yugular para permitir la dosificación.

55

Se tomaron muestras de sangre de la arteria carótida en los siguientes puntos temporales y se colocaron en tubos con heparina:

Dosificación oral - predosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis.

Dosificación IV - predosis, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis.

- 5 Después del punto temporal final, se sacrificaron los animales mediante una sobredosis de anestesia.

Se centrifugaron las muestras de sangre para obtener plasma, que se transfirió a un recipiente separado y se congeló a -20 °C.

- 10 *Preparación de la muestra:*

Se descongelaron las muestras a temperatura ambiente y se prepararon mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo en la relación 1:2 con el plasma, seguido de centrifugación durante 10 minutos a 16.100 x g (Eppendorf 5415D, Eppendorf AG, Hamburg, Germany). Se recogieron los sobrenadantes para análisis. Se prepararon las muestras estándar de forma similar, después de agregar muestras de plasma de rata en blanco para estudiar las concentraciones del compuesto a 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 y 1000 ng/ml. Además, se prepararon muestras adicionales a partir de muestras i.v. 0-1 hora diluyendo 1/20 con acetonitrilo acuoso al 50 % para evitar exceder el intervalo lineal del método analítico.

- 20 *Métodos analíticos:*

Se utilizó un sistema de cromatografía líquida de ultra rendimiento Waters Acquity (Waters Corp., Milford, MA, EE. UU.) con muestreador automático, desgasificador de vacío y horno de columna. La columna analítica utilizada para todos los compuestos fue Waters BEH C18, (2,1 x 50 mm, 1,7 µm, Waters Corp, Milford, MA, USA) junto con un filtro en línea de 0,2 µm antes de la columna. Los eluyentes fueron ácido acético al 0,1 % (A, pH 3,2) y metanol (B). Se empleó elución de gradiente del 5 % al 60 % de B en dos minutos, seguido de un gradiente de un minuto al 90 % de B y equilibrio de la columna. El caudal fue de 0,5 ml/min y la temperatura del horno de columna fue de 35 °C. El flujo se dirigió a la MS a través del detector Water Acquity foto-matriz de diodos (PDA). Los datos LC/TOF-MS se registraron con un espectrómetro de masas Micromass LCT Premier XE de tiempo de vuelo (TOF) (Micromass Ltd., Manchester, Inglaterra) equipado con una fuente de ionización por electronebulización LockSpray. Se utilizó un modo de ionización positiva de electronebulización para todos los compuestos. Se adquirió el rango de masa de m/z 100 - 900. Se utilizó la opción N del reflector y la opción DRE (mejora dinámica del rango) se activó. El espectrómetro de masas y el sistema de HPLC se operaron bajo el software Micromass MassLynx 4.1. La leucina encefalina ([M + H]⁺ m/z 556,2771) se utilizó como un compuesto de masa de bloqueo para mediciones de masa precisas y se administró en la sonda LockSpray con una bomba de jeringa. Se utilizó el software Masslynx 4.1 para controlar la instrumentación y para el procesamiento de datos.

Cálculos:

- 40 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos para los compuestos de ensayo por WinNonlin Pro (Pharsight Corp, CA) utilizando métodos estándar no compartimentales. Se calculó la semivida de la fase de eliminación ($t_{1/2}$) mediante el análisis de regresión de mínimos cuadrados de la parte lineal terminal de la curva log concentración-tiempo. Se determinó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) mediante la utilización de la regla trapezoidal lineal hasta la última concentración medible y, posteriormente, mediante la extrapolación de la fase de eliminación terminal hasta el infinito. Se calculó la biodisponibilidad oral tentativa (F) mediante la división del AUC (0-24 horas) después de administración p.o. entre el AUC (0-8 horas) después de administración i.v., es decir, $F = \text{AUC (p.o.)} / \text{AUC (i.v.)}$, e se informó como porcentajes (%).

Datos biológicos

- 50 Estudio biológico 1

Se determinó la actividad biológica de varios compuestos de AFSF y se comparó con la actividad biológica de una gama de compuestos estructuralmente relacionados utilizando los ensayos descritos previamente.

- 55 Se determinaron los valores de CI_{50} para varios compuestos de AFSF, así como varios compuestos de referencia, utilizando el ensayo de viabilidad del macrófago J774 de Alamar Blue descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 2A
Datos del ensayo de viabilidad del macrófago J774 de Alamar Blue (<i>compuestos de referencia</i>)

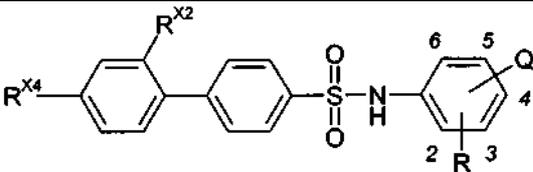
					
Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	Cl ₅₀ (μM)
ABD527	F	F	5-CH ₂ OH	6-Me	0,08
ABD565	F	F	5-CH ₂ OH	4-CH ₂ OH	0,15
ABD585	F	F	5-CH ₂ OH	2-OH	0,20
ABD456	F	F	5-CH ₂ OH	-	0,25
ABD575	F	Cl	5-CH ₂ OH	-	0,40
ABD455	Cl	Cl	5-CH ₂ OH	-	0,50
ABD446	Br	H	5-CH ₂ OH	-	2,5
ABD466	F	F	4-CH ₂ OH	-	3,0
ABD612	Cl	Cl	5-COOH	-	>50

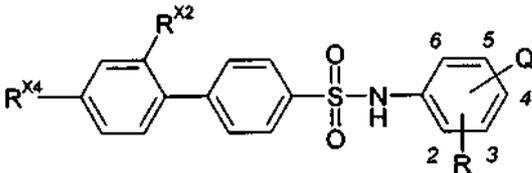
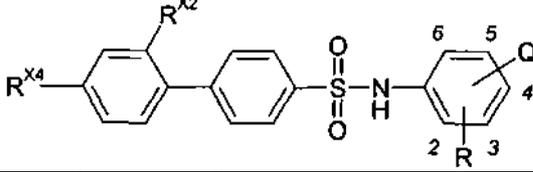
Tabla 2B Datos del ensayo de viabilidad del macrófago J774 de Alamar Blue					
					
Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	Cl ₅₀ (μM)
ABD707	Cl	Cl	5-C(Me) ₂ OH	-	0,09
ABD708	Cl	Cl	5-CH(Me)OH	-	0,18
ABD709	Cl	Cl	5-C(cicloprop-1,1-di-il)OH	-	0,38
ABD766	Cl	Cl	5-CH(CF ₃)OH	-	0,71

Tabla 2C Datos del ensayo de viabilidad del macrófago J774 de Alamar Blue					
					
Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	Cl ₅₀ (μM)
ABD788	F	F	5-CH ₂ NH ₂	-	1,00
ABD724	Cl	Cl	5-CH ₂ NMe ₂	-	0,30
ABD783	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NHMe	-	1,18
ABD784	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NMe ₂	-	1,43
ABD785	F	F	5-CH(OH)CH ₂ -morfolino	-	4,71
ABD789	F	F	5-CH(NHMe)CH ₂ OH	-	0,14
ABD791	F	F	5-CH(NMe ₂)CH ₂ OH	-	0,57
ABD792	F	F	5-CH(morfolino)CH ₂ OH	-	> 30
ABD810	F	F	5-CH(R-NHMe)CH ₂ OH	-	1,02
ABD811	F	F	5-CH(S-NHMe)CH ₂ OH	-	0,35
ABD854	F	F	5-CH(R-NH ₂)CH ₂ OH	-	1,35
ABD855	F	F	5-CH(S-NH ₂)CH ₂ OH	-	0,86
ABD862	F	F	5-CH(NH ₂)(CH ₃)CH ₂ OH	-	2,43
ABD751	Cl	Cl	5-SO ₂ NH ₂	-	0,87

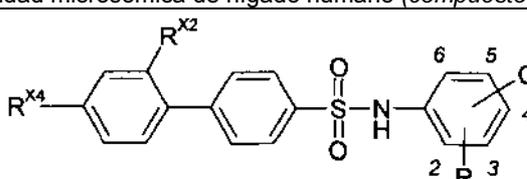
5 Estos datos demuestran que es posible modificar el alcohol bencilico (es decir, cuando Q es -CH₂OH), mediante una sustitución adicional en un grupo metileno, opcionalmente con la extensión del grupo metileno a un grupo etilino; mediante el reemplazo del alcohol con una amina; o mediante una combinación de éstos; sin una pérdida de potencia. Los datos también demuestran que este reemplazo no es trivial ni predecible y puede conducir a un aumento o disminución de la potencia.

Estudio biológico 2

Se determinó la estabilidad metabólica de varios compuestos de AFSF y se comparó con la estabilidad metabólica de una gama de compuestos estructuralmente relacionados utilizando los ensayos descritos anteriormente.

5 Se determinaron los valores de semivida biológica ($t_{1/2}$) para varios compuestos de AFSF, así como varios compuestos de referencia, utilizando el ensayo de estabilidad microsómica de hígado humano descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

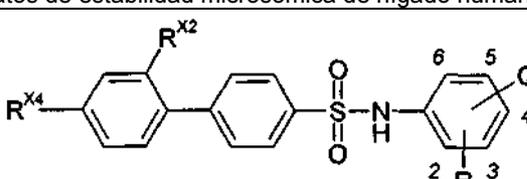
Tabla 3A
Datos de estabilidad microsómica de hígado humano (*compuestos de referencia*)



Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	T _{1/2} (min)
ABD446	H	Br	5-CH ₂ OH	-	42
ABD455	Cl	Cl	5-CH ₂ OH	-	28
ABD456	F	F	5-CH ₂ OH	-	30
ABD466	F	F	4-CH ₂ OH	-	2
ABD527	F	F	5-CH ₂ OH	6-Me	20
ABD565	F	F	5-CH ₂ OH	4-CH ₂ OH	14
ABD575	F	Cl	5-CH ₂ OH	-	42
ABD585	F	F	5-CH ₂ OH	2-OH	38
ABD625	Cl	Cl	5-CH ₂ CH ₂ OH	-	13
ABD628	F	F	5-CH ₂ CH ₂ OH	-	18
ABD630	H	Br	5-CH ₂ CH ₂ OH	-	43
ABD612	Cl	Cl	5-COOH	-	Estable
ABD746	Cl	Cl	5-COCH ₃	-	11

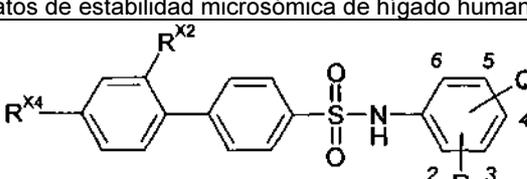
10

Tabla 3B
Datos de estabilidad microsómica de hígado humano



Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	T _{1/2} (min)
ABD707	Cl	Cl	5-C(Me) ₂ OH	-	12
ABD708	Cl	Cl	5-CH(Me)OH	-	6
ABD709	Cl	Cl	5-C(cicloprop-1,1-di-il)OH	-	18
ABD766	Cl	Cl	5-CH(CF ₃)OH	-	16

Tabla 3C
Datos de estabilidad microsómica de hígado humano



Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	T _{1/2} (min)
ABD788	F	F	5-CH ₂ NH ₂	-	60
ABD724	Cl	Cl	5-CH ₂ NMe ₂	-	21
ABD728	Cl	Cl	5-CONH ₂	-	34
ABD730	Cl	Cl	5-CONMe ₂	-	15
ABD783	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NHMe	-	Estable
ABD784	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NMe ₂	-	-
ABD785	F	F	5-CH(OH)CH ₂ -morfolino	-	6

ABD789	F	F	5-CH(NHMe)CH ₂ OH	-	Estable
ABD791	F	F	5-CH(NMe ₂)CH ₂ OH	-	27
ABD792	F	F	5-CH(morfolino)CH ₂ OH	-	2
ABD855	F	F	5-CH(S-NH ₂)CH ₂ OH	-	289
ABD751	Cl	Cl	5-SO ₂ NH ₂	-	46

Estos datos demuestran que es posible modificar el alcohol bencilico (es decir, cuando Q es -CH₂OH), mediante una sustitución adicional en un grupo metileno, opcionalmente con la extensión del grupo metileno a un grupo etilino; mediante el reemplazo del alcohol con una amina; o mediante una combinación de éstos; sin una pérdida de estabilidad metabólica. Los datos también demuestran que este reemplazo no es ni trivial ni predecible y puede conducir a un aumento o una disminución en la estabilidad metabólica. Además, los datos muestran la estabilidad excepcional impartida por los grupos -CH(OH)CH₂NHMe (por ejemplo, como se encuentra en **ABD783**) y -CH(NHR)CH₂OH (por ejemplo, como se encuentra en **ABD789** y **ABD855**).

10 Estudio biológico 3

Se determinó la solubilidad de varios compuestos de AFSF y se comparó con la solubilidad de una gama de compuestos estructuralmente relacionados utilizando los ensayos descritos anteriormente.

15 Se determinó la solubilidad en el modelo biológico del fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FISEEA) para varios compuestos de AFSF, así como varios compuestos de referencia, utilizando el ensayo de solubilidad acuosa descrito anteriormente. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 4A Datos de solubilidad acuosa (compuestos de referencia)					
Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	Solubilidad (mg/ml)
ABD446	H	Br	5-CH ₂ OH	-	0,02
ABD455	Cl	Cl	5-CH ₂ OH	-	0,04
ABD456	F	F	5-CH ₂ OH	-	0,05
ABD466	F	F	4-CH ₂ OH	-	0,04
ABD527	F	F	5-CH ₂ OH	6-Me	0,04
ABD565	F	F	5-CH ₂ OH	4-CH ₂ OH	0,03
ABD575	F	Cl	5-CH ₂ OH	-	0,07
ABD585	F	F	5-CH ₂ OH	2-OH	0,07
ABD630	H	Br	5-CH ₂ CH ₂ OH	-	0,06
ABD615	Cl	Cl	5-COOH	-	0,13
ABD746	Cl	Cl	5-COCH ₃	-	0,008

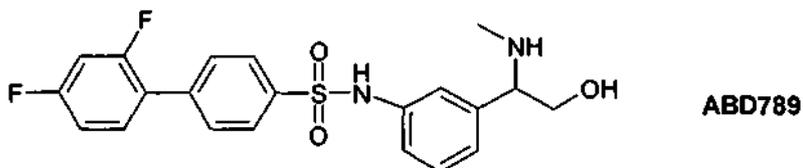
Tabla 4B Datos de solubilidad acuosa					
Compuesto	R ^{X2} ,	R ^{X4} ,	Q	R	Solubilidad (mg/ml)
ABD707	Cl	Cl	5-C(Me) ₂ OH	-	0,14
ABD708	Cl	Cl	5-CH(Me)OH	-	0,10
ABD766	Cl	Cl	5-CH(CF ₃)OH	-	0,02
ABD709	Cl	Cl	5-C(cicloprop-1,1-di-il)OH	-	0,07

Tabla 4C Datos de solubilidad acuosa					
Compuesto	RX2	RX4	Q	R	Solubilidad (mg/ml)
ABD788	F	F	5-CH ₂ NH ₂	-	0,05
ABD724	Cl	Cl	5-CH ₂ NMe ₂	-	0,09
ABD728	Cl	Cl	5-CONH ₂	-	0,02
ABD730	Cl	Cl	5-CONMe ₂	-	0,02
ABD783	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NHMe	-	0,37
ABD784	F	F	5-CH(OH)CH ₂ NMe ₂	-	-
ABD785	F	F	5-CH(OH)CH ₂ -morfolino	-	0,21
ABD789	F	F	5-CH(NHMe)CH ₂ OH	-	0,52
ABD791	F	F	5-CH(NMe ₂)CH ₂ OH	-	3,0
ABD792	F	F	5-CH(morfolino)CH ₂ OH	-	4,4
ABD855	F	F	5-CH(S-NH ₂)CH ₂ OH	-	4,1
ABD751	Cl	Cl	5-SO ₂ NH ₂	-	0,04

Estos datos demuestran que es posible modificar el alcohol bencílico (es decir, cuando Q es -CH₂OH), mediante una sustitución adicional en un grupo metileno, opcionalmente con la extensión del grupo metileno a un grupo etilino; mediante el reemplazo del alcohol con una amina; o mediante una combinación de éstos; sin una pérdida de solubilidad acuosa. Los datos también demuestran que este reemplazo no es ni trivial ni predecible y puede conducir a un aumento o una disminución en la solubilidad acuosa. Además, los datos muestran la solubilidad acuosa excepcional impartida por los grupos -CH(OH)CH₂NHMe (por ejemplo, como se encuentra en **ABD783**), -CH(NHMe)CH₂OH (por ejemplo, como se encuentra en **ABD789**), -CH(NMe₂)CH₂OH (por ejemplo, como se encuentra en **ABD791**) y -CH(NH₂)CH₂OH (por ejemplo, como se encuentra en **ABD855**).

Estudio biológico 4

Se determinó la absorción oral del compuesto de AFSF, **ABD789**, en un modelo de rata como se describe anteriormente.



Se investigaron *in vivo* los niveles séricos de **ABD789**, después de la dosificación oral o intravenosa (1 mg/kg) (véanse las Figuras 1 y 2 respectivamente) en ratas utilizando un sistema de detección LC/TOF-MS de ultrarrendimiento, como se describe anteriormente. Los datos farmacocinéticos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 5 Datos farmacocinéticos				
	ABD789 (1 mg/kg)		Compuesto de referencia ABD455 (2,5 mg/kg)	
Biodisponibilidad %	38		3	
	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
AUC (ng/ml/min)	22500	59100	1,2	9
T _{1/2} (h)	7,67	5,45	0,8	0,53

Los datos muestran que **ABD789** se absorbe bien después de la administración oral con una biodisponibilidad (F) del 38 % y una semivida extendida de 7,67 horas, y es superior al compuesto de referencia **ABD455** (véanse las figuras 3 y 4 y la tabla 5). Por lo tanto, el compuesto de AFSF, **ABD789**, demuestra las propiedades requeridas para un fármaco activo oralmente.

Lo anterior ha descrito los principios, realizaciones preferentes y modos de operación de la presente invención. Por lo tanto, la invención no debe interpretarse como limitada a las realizaciones particulares discutidas. En cambio, las

realizaciones descritas anteriormente deben considerarse como ilustrativas en lugar de restrictivas, y debe apreciarse que los expertos en la técnica pueden hacer variaciones en esas realizaciones.

REFERENCIAS

5 En el presente documento se citan varias patentes y publicaciones a fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que se refiere la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan a continuación.

- 10 Baud et al., 1999, "Signaling by proinflammatory cytokines: oligomerization of TRAF2 and TRAF6 is sufficient for JNK and IKK activation and target gene induction via an amino-terminal effector domain", *Genes Dev.*, Vol. 13, págs. 1297-1308.
Baud et al., 2009, "Is NFkB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 8, págs. 33-40.
- 15 Brennan et al., 1989, "Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 2, págs. 244-247.
Brennan et al., 1996, "Cytokines in autoimmunity", *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 8, págs. 872-877.
Brennan et al., 1992, "Enhanced expression of tumor necrosis factor receptor mRNA and protein in mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis synovial joints", *Eur. J. Immunol.*, Vol. 22, págs. 1907-1912.
- 20 Elliott et al., 1994, "Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis", *Lancet*, Vol. 344, págs. 1105-1110.
Feldmann et al., 1994, "TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis," *Circ. Shock*, Vol. 43, págs. 179-184.
Feldmann et al., 2001, "The role of TNF alpha and IL-1 in rheumatoid arthritis," *Curr. Dir. Autoimmun.*, Vol. 3, págs. 188-199.
- 25 Feldmann et al., 1996, "Rheumatoid arthritis", *Cell*, Vol. 85, págs. 307-310.
Firestein, 1996, "Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors?", *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, págs. 1781-1790.
Firestein, 2005 "Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis", *J. Clin. Rheumatol.*, Vol. 11, págs. S39-S44.
- 30 Firestein et al., 1999, "Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease", *Arthritis Rheum.*, Vol. 42, págs. 609-621.
Gottlieb, 2005, "Psoriasis: Emerging Therapeutic Strategies", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 4, págs. 19-34.
Greig et al., 2006, "Development and characterization of biphenylsulfonamides as novel inhibitors of bone resorption". *J. Med. Chem.*, Vol 49, págs. 7487-7492.
- 35 Greig et al., 2004, "Alkyl aryl sulfonamides as therapeutic agents for the treatment of bone conditions". Publicación de solicitud internacional publicada número WO 2005/118528.
Greig et al., 2008, "Biphenyl-4-yl-sulfonic acid arylamides and Their Use as Therapeutic Agents", Número de publicación de patente internacional WO 2008/114022 (número de solicitud PCT / GB2008 / 000989) publicado el 25 de septiembre de 2008. Jin et al., 2004, "CCR8 Antagonists", Número de publicación de patente internacional WO 2004/073619 A2 publicado el 2 de septiembre de 2004.
- 40 Jimi et al., 2004, "Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo", *Nat. Med.*, Vol. 10, págs. 617-624.
Joosten et al., 1996, "Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra," *Arthritis Rheum.*, Vol. 39, págs. 797-809.
- 45 Klareskog et al., 2006, "A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs", *Ann. Rheum. Dis.*, Vol. 65, págs. 1578-1584.
- 50 Klareskog et al., 2006, "Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis," *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, Vol. 2, págs. 425-433.
Korzenik et al, 2006, "Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease," *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 5, págs. 197-209.
Liu, 2005, "Molecular mechanism of TNF signaling and beyond," *Cell Res.*, Vol. 15, págs. 24-27.
- 55 Luckman et al., 1998, "Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages," *J. Bone Miner. Res.*, Vol. 13, págs. 1668-1678.
Mantovani, 2009, "Inflaming metastasis", *Nature*, Vol. 457, págs. 36-37.
McInnes et al., 2005, "Targeting cytokines beyond tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in rheumatoid arthritis", *Curr. Pain Headache Rep.*, Vol. 9, págs. 405-411.
- 60 Mount et al., 2005, "Rheumatoid arthritis market", *Nat. Rev. Drug Disc.*, Vol. 2, págs. 11-12.
Nociari 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 et al., 2000: "Structure-activity relationships and pharmacokinetic analysis for a series of potent, systemically available biphenylsulfonamide matrix metalloproteinase inhibitors". *J. Med. Chem.* Vol 43: págs. 156-166. Philchenkov et al., 2004, "Caspases and cancer: mechanisms of inactivation and new treatment modalities",
- 65

Exp. Oncol., Vol 26, págs. 82-97.

Roodman, 2006, "Regulation of osteoclast differentiation", Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 1068, págs. 100-109.

Smolen et al., 2003, "Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis", Nat. Rev. Drug Disc., Vol. 2, págs. 473-488.

5 Tanaka et al., 2003, "Signal transduction pathways regulating osteoclast differentiation and function," J. Bone Miner. Metab., Vol. 21, págs. 123-133.

van den Berg, 2002, "Is there a rationale for combined TNF and IL-1 blocking in arthritis?", Clin. Exp. Rheumatol., Vol. 20, págs. S21-S25.

10 van den Berg et al., 1999, "Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis: evidence of a dominant role for interleukin-1", Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., Vol. 13, págs. 577-597.

Weissmann, 2006, "The pathogenesis of rheumatoid arthritis," Bull. Hosp. Jt. Dis., Vol. 64, págs. 12-15.

Li et al., 2008, "A tumor necrosis factor-[alpha]-mediated pathway promoting autosomal dominant polycystic kidney disease", Nature Medicine, Vol. 14(8), págs. 863-868.

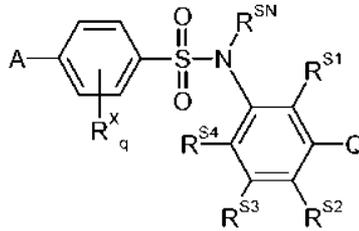
Ziff, 1990, "Rheumatoid arthritis - it's present and future", J. Rheumatol., Vol. 17, págs. 127-133.

15

REIVINDICACIONES

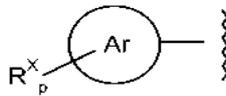
1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de la siguiente fórmula y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:

5



en donde:

10 -A es independientemente:



15 -Ar es independientemente fenilo, piridinilo o pirimidinilo; y p es independientemente un número entero de 0 a 3;

y en donde:

q es independientemente un número entero de 0 a 3;

20

y en donde:

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

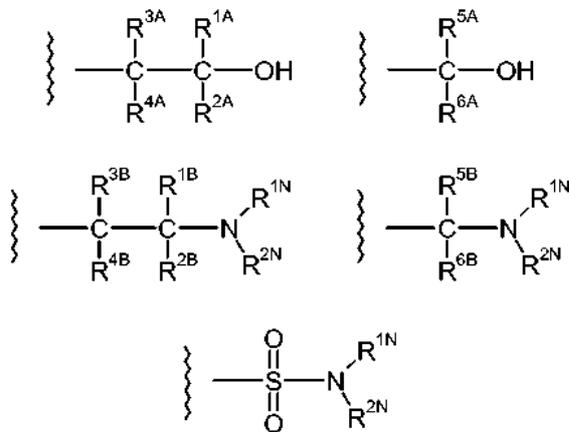
25

y en donde:

-R^{S1} es independientemente -H;
 -R^{S2} es independientemente -H;
 -R^{S3} es independientemente -H; y
 -R^{S4} es independientemente -H;

30

y en donde -Q se selecciona independientemente entre:



35

en donde:

cada -R^{1N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{CN} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

40

o:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

-R^{3B} es independientemente -H, -R^C, -R^F, -OH u -OR^O; y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1}, -R^{J2}-OH, -R^{J2}-O-R^{J1};

cada -R^{J1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

cada -R^{J2}- es independientemente alquileo C₂₋₄ alifático saturado;

-NR^{JN2}R^{JN3} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, azepino o diazepino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

y en donde cada -R^X es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OR^{XX}, -SH, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -NR^{YY}R^{ZZ}, -C(=O)R^{XX}, -OC(=O)R^{XX}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{XX}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{XX}, -C(=O)NR^{XX}₂, -C(=O)NR^{YY}R^{ZZ}, -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{XX}, -OC(=O)NR^{XX}₂, -OC(=O)NR^{YY}R^{ZZ}, -NHC(=O)R^{XX}, -NR^{XX}C(=O)R^{XX}, -NHC(=O)OR^{XX}, -NR^{XX}C(=O)OR^{XX}, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{XX}, -NHC(=O)NR^{XX}₂, -NHC(=O)NR^{YY}R^{ZZ}, -NR^{XX}C(=O)NH₂, -NR^{XX}C(=O)NHR^{XX}, -NR^{XX}C(=O)NR^{XX}₂, -NR^{XX}C(=O)NR^{YY}R^{ZZ}, -CN, -NO₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{XX}, -S(=O)₂NR^{XX}₂, -S(=O)₂NR^{YY}R^{ZZ}, -S(=O)R^{XX}, -S(=O)₂R^{XX}, -OS(=O)₂R^{XX}, -S(=O)₂OH o -S(=O)₂OR^{XX}; en donde:

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

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

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

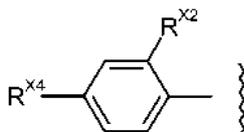
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada -R^X es independientemente: -F, -Cl, -Br, -I, -R^{XX}, -OH, -OR^{XX}, -SH, -SR^{XX}, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -NH₂, -NHR^{XX}, -NR^{XX}₂, -NR^{YY}R^{ZZ}, -C(=O)R^{XX}, -OC(=O)R^{XX}, -C(=O)OH, -

C(=O)OR^{xx}, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{xx}, -C(=O)NR^{xx2}, -C(=O)NR^{yyRzz}, -CN, -NO₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{xx}, -S(=O)₂NR^{xx2} o -S(=O)₂NR^{yyRzz}; en donde cada -NR^{yyRzz} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada -R^x es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{xx}, -OR^{xx}, -SR^{xx}, -CF₃ o -OCF₃; en donde cada -R^{xx} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

10 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde -Ar es independientemente fenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -A es independientemente:



15 en donde:

20 -R^{X2} es independientemente -H o -R^{X2S};
 -R^{X4} es independientemente -H o -R^{X4S};
 -R^{X2S} es independientemente -R^x; y
 -R^{X4S} es independientemente -R^x;

y en donde:

25 cada -R^x es independientemente -F, -Cl, -Br, -I, -R^{xx}, -OH, -OR^{xx}, -SR^{xx}, -CF₃, -OCF₃, -CN o -NO₂; y cada -R^{xx} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

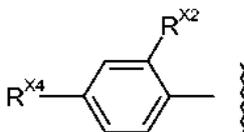
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

30 -R^{X2} es independientemente -R^{X2S}; y
 -R^{X4} es independientemente -R^{X4S}.

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en donde:

35 -R^{X2S} es independientemente -F o -Cl; y
 -R^{X4S} es independientemente -F o -Cl.

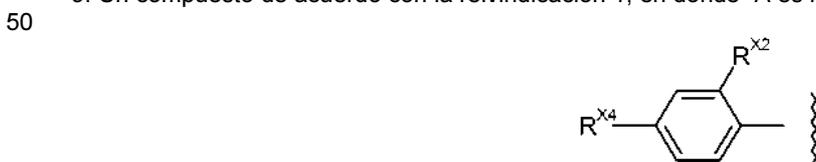
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -A es independientemente:



40 en donde:

45 -R^{X2} es independientemente -R^{X2S};
 -R^{X4} es independientemente -R^{X4S};
 -R^{X2S} es independientemente -F o -Cl; y
 -R^{X4S} es independientemente -F o -Cl.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde -A es independientemente:



en donde:

-R^{X2} es independientemente -R^{X2S};
 -R^{X4} es independientemente -R^{X4S};
 -R^{X2S} es independientemente -F; y
 -R^{X4S} es independientemente -F.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde q es independientemente 0.

10 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde:

o bien:

15 cada -R^{1N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{CN} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o:

20 cada -NR^{1N}R^{2N} es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^{1A} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{2A} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{3A} es independientemente -R^C o -R^J;
 -R^{4A} es independientemente -H o -R^C;
 25 -R^{5A} es independientemente -R^C;
 -R^{6A} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{1B} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{2B} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{3B} es independientemente -H, -R^C, -OH u -OR⁰;
 30 -R^{4B} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{5B} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{6B} es independientemente -H o -R^C;

35 cada -R^C es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 -R⁰ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 -R^J es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN1}₂ o -NR^{JN2}R^{JN3};
 cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1};
 cada -R^{J1} es independientemente -Me, -Et o -iPr; y
 cada -NR^{JN2}R^{JN3} es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

40 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde:

o bien:

45 cada -R^{1N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{CN} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

o:

50 cada -NR^{1N}R^{2N} es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^{1A} es independientemente -H;
 -R^{2A} es independientemente -H;
 55 -R^{3A} es independientemente -R^J;
 -R^{4A} es independientemente -H;
 -R^{5A} es independientemente -R^C;
 -R^{6A} es independientemente -H o -R^C;
 -R^{1B} es independientemente -H;
 60 -R^{2B} es independientemente -H;
 -R^{3B} es independientemente -OH u -OR⁰;
 -R^{4B} es independientemente -H;
 -R^{5B} es independientemente -H;
 -R^{6B} es independientemente -H;

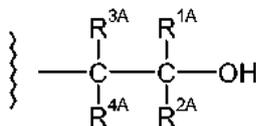
65 cada -R^C es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 -R⁰ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;

-R^J es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1}, -NR^{JN2} o -NR^{JN2}R^{JN3};
 cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1};
 cada -R^{J1} es independientemente -Me, -Et o -iPr; y
 cada -NR^{JN2}R^{JN3} es independientemente piperidino, piperazino o morfolino, cada uno opcionalmente
 5 sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

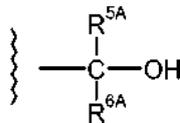
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

10 cada -R^{1N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{2N} es independientemente -H o -R^{CN};
 cada -R^{CN} es independientemente -Me o -Et;
 cada -R^C es independientemente -Me;
 -R^J es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1} o -NR^{JN2};
 15 cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1};
 cada -R^{J1} es independientemente -Me o -Et.

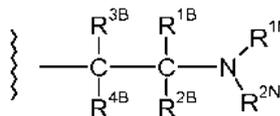
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde -Q es independientemente:



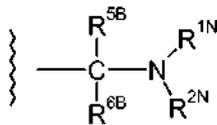
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde -Q es independientemente:



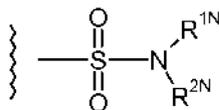
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde -Q es independientemente:



17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde -Q es independientemente:



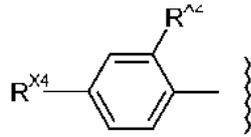
18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde -Q es independientemente:



19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde -R^{SN} es independientemente -H.

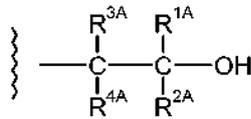
45 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

-A es independientemente:



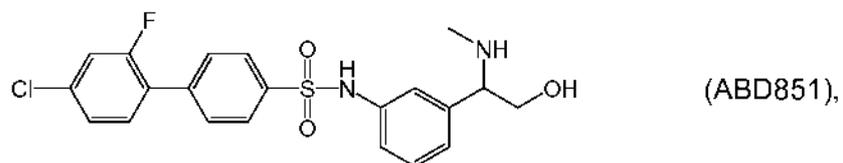
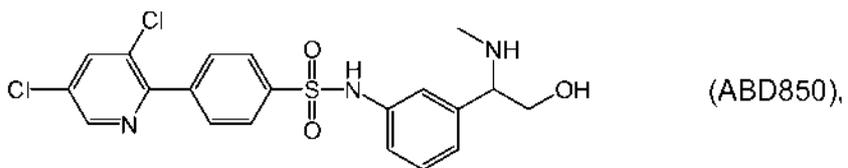
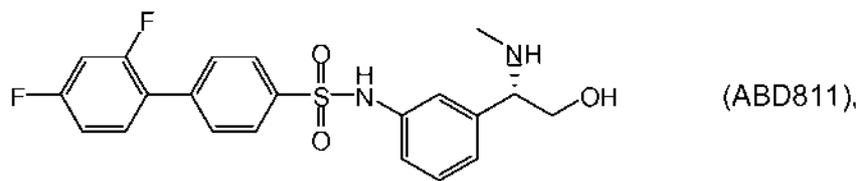
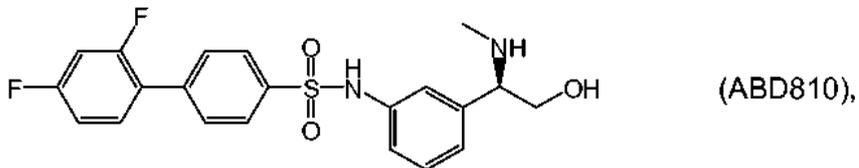
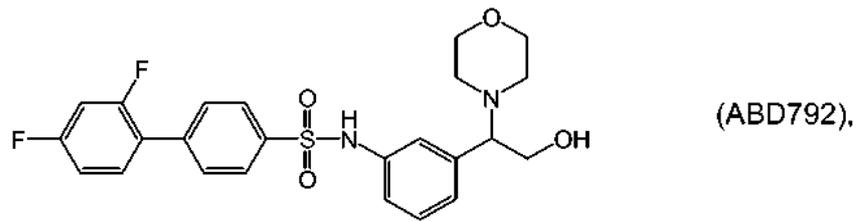
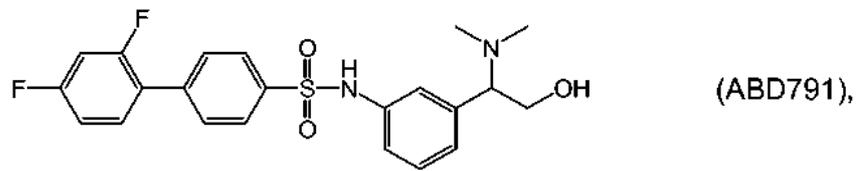
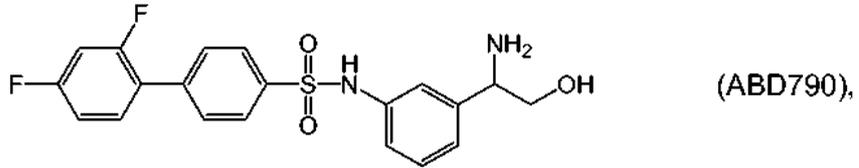
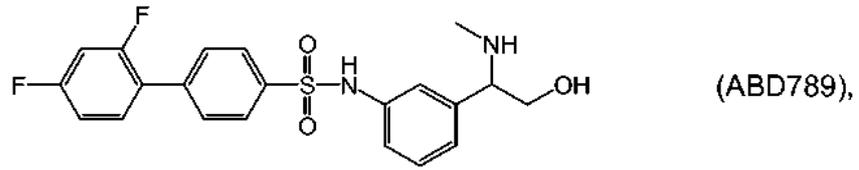
- 5
 -R^{X2} es independientemente -R^{X2S};
 -R^{X4} es independientemente -R^{X4S};
 -R^{X2S} es independientemente -F o -Cl; y
 -R^{X4S} es independientemente -F o -Cl;
 q es independientemente 0;
 -Q es independientemente:

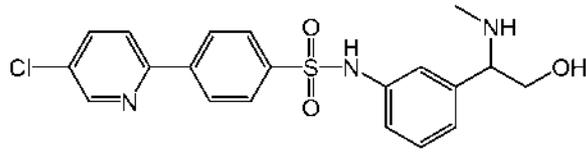
10



- 15
 -R^{1A} es independientemente -H;
 -R^{2A} es independientemente -H;
 -R^{3A} es independientemente -R^J;
 -R^{4A} es independientemente -H;
 -R^J es independientemente -NH₂, -NHR^{JN1} o -NR^{JN1}₂;
 cada -R^{JN1} es independientemente -R^{J1};
 cada -R^{J1} es independientemente -Me; y
 -R^{SN} es independientemente -H.
- 20

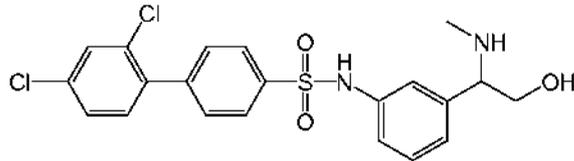
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:





(ABD852),

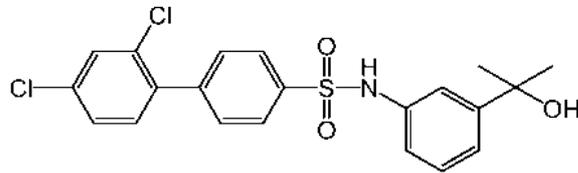
y



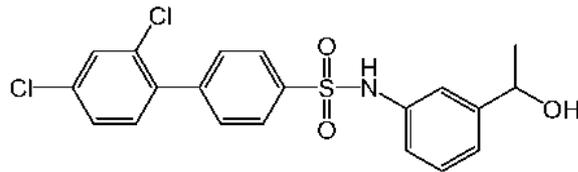
(ABD853).

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables:

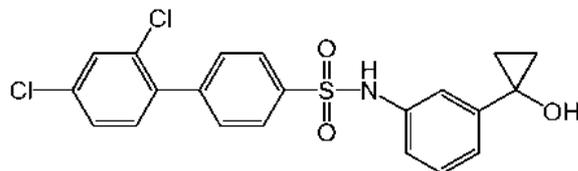
5



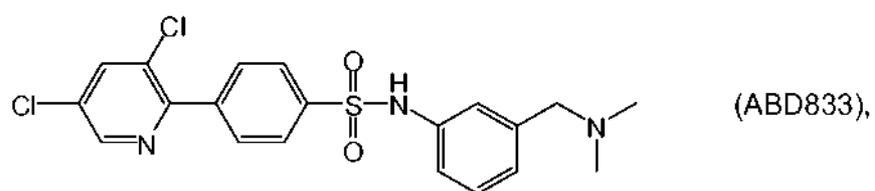
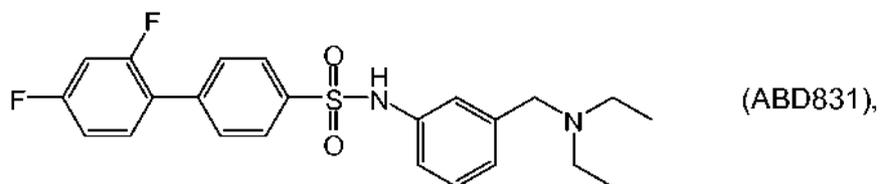
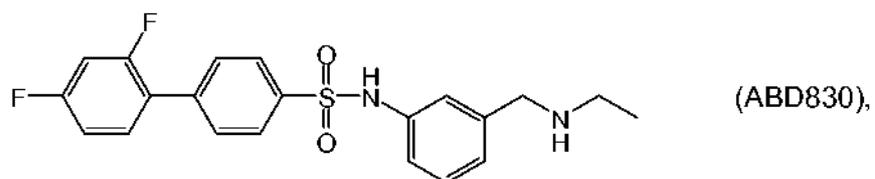
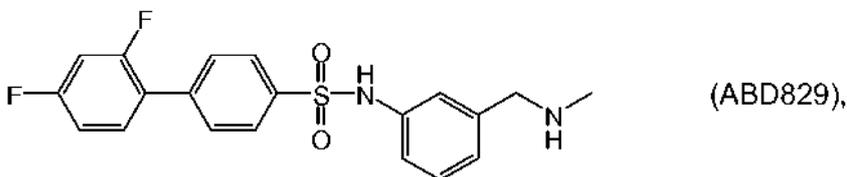
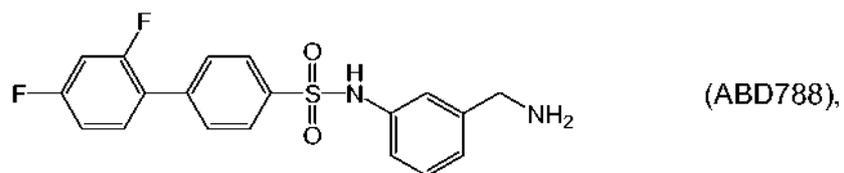
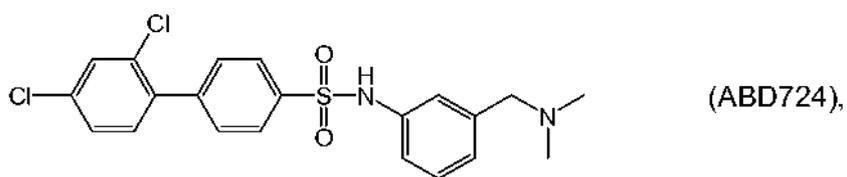
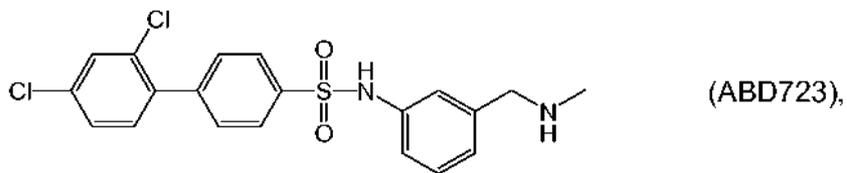
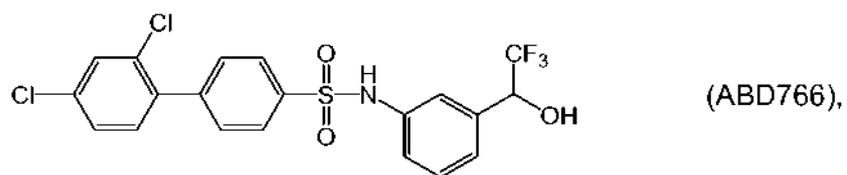
(ABD707),

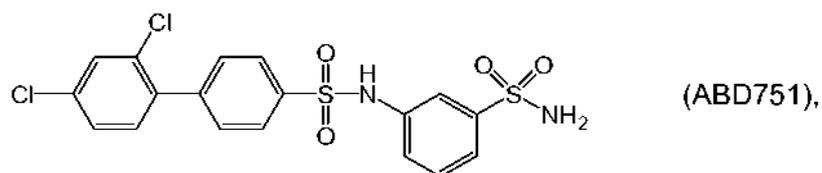
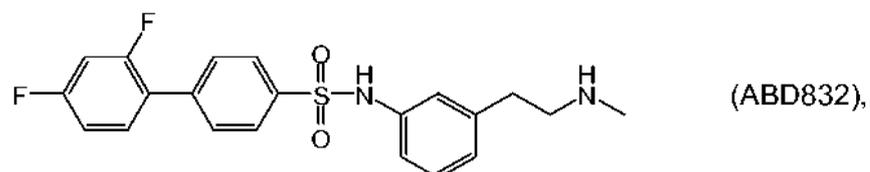
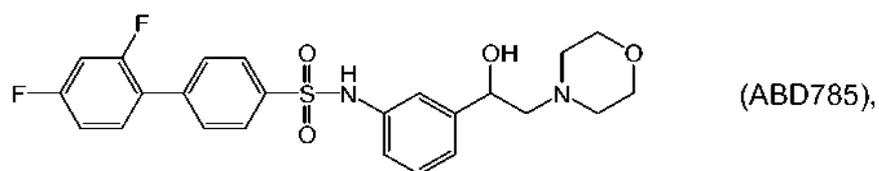
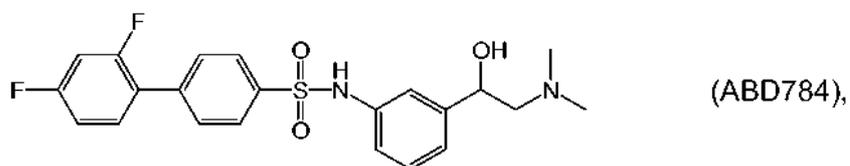
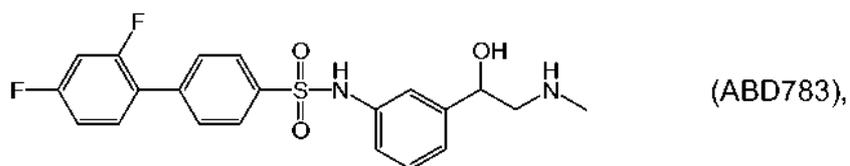
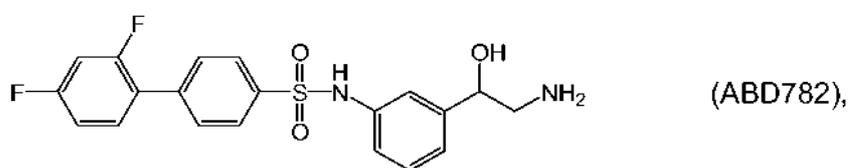
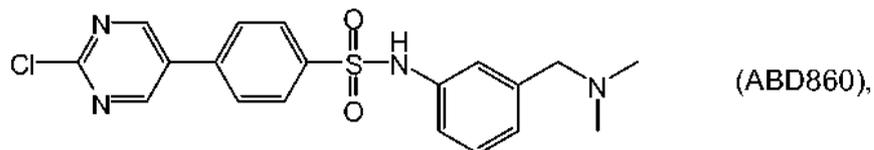
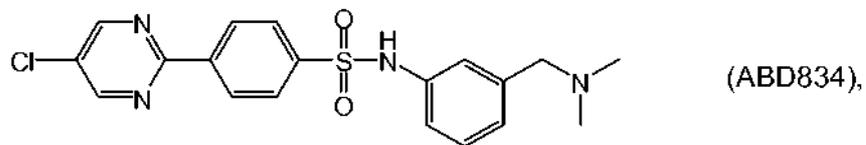


(ABD708),

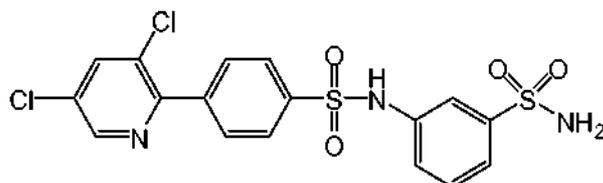


(ABD709),





y



(ABD805).

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para uso en un método de tratamiento de:

10

un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
 un trastorno asociado a inflamación y/o activación del sistema inmune;
 un trastorno mediado por excesiva y/o inapropiada y/o prolongada activación del sistema inmune; inflamación;
 un trastorno asociado a inflamación o activación del sistema inmune;
 artritis reumatoide;
 psoriasis;
 artritis psoriásica;
 espondilitis anquilosante;
 enfermedad inflamatoria intestinal;
 un tumor que sobreexpresa TNF α , IL-1, RANKL o NFkB o en el que la inhibición de TNF α , IL-1, RANKL o NFkB facilita o mejora la acción de agentes tumorocidas citotóxicos;
 pérdida ósea;
 destrucción articular;
 pérdida ósea asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 malignidad de huesos; o
 aflojamiento aséptico de implantes protésicos.

15

20

25

30

26. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmune;
 un trastorno asociado a inflamación y/o activación del sistema inmune;
 un trastorno mediado por excesiva y/o inapropiada y/o prolongada activación del sistema inmune; inflamación;
 un trastorno asociado a inflamación o activación del sistema inmune;
 artritis reumatoide;
 psoriasis;
 artritis psoriásica;
 espondilitis anquilosante;
 enfermedad inflamatoria intestinal;
 un tumor que sobreexpresa TNF α , IL-1, RANKL o NFkB o en el que la inhibición de TNF α , IL-1, RANKL o NFkB facilita o mejora la acción de agentes tumorocidas citotóxicos;
 pérdida ósea;
 destrucción articular;
 pérdida ósea asociada a artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 artritis reumatoide, osteoporosis, enfermedad ósea asociada a cáncer o enfermedad ósea de Paget;
 malignidad de huesos; o
 aflojamiento aséptico de implantes protésicos.

35

40

45

50

FIGURA 1

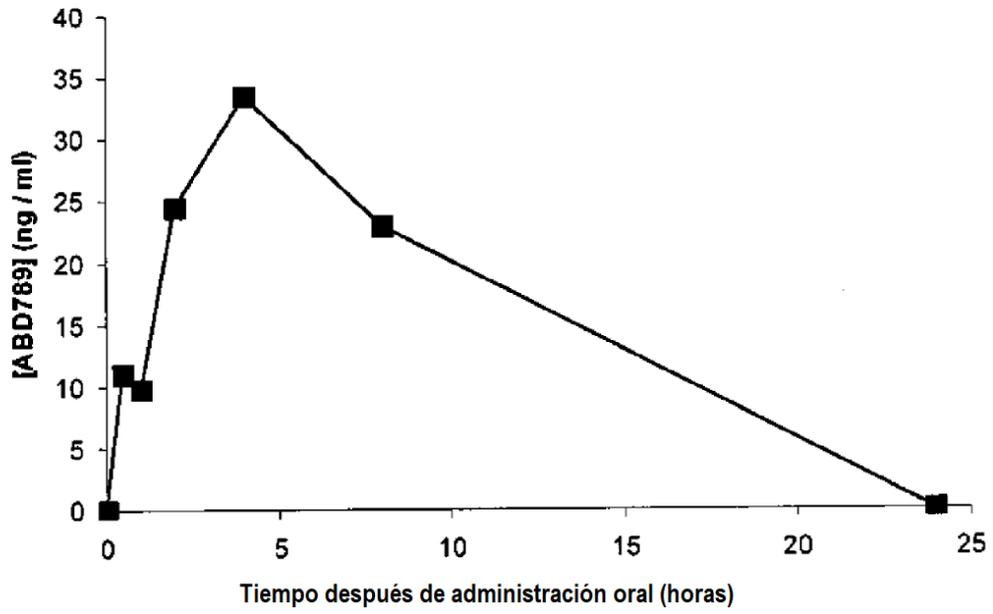


FIGURA 2

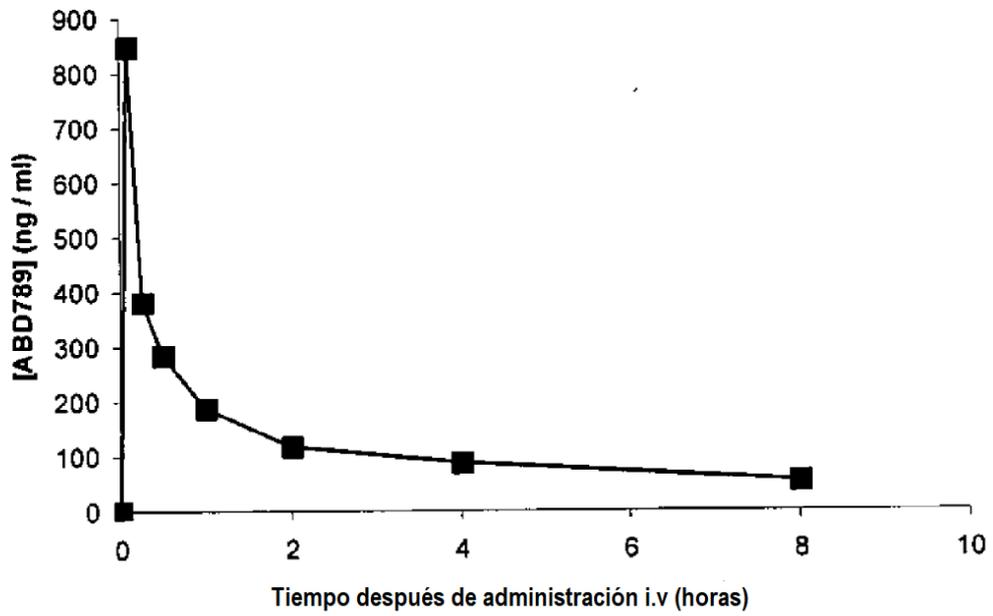


FIGURA 3

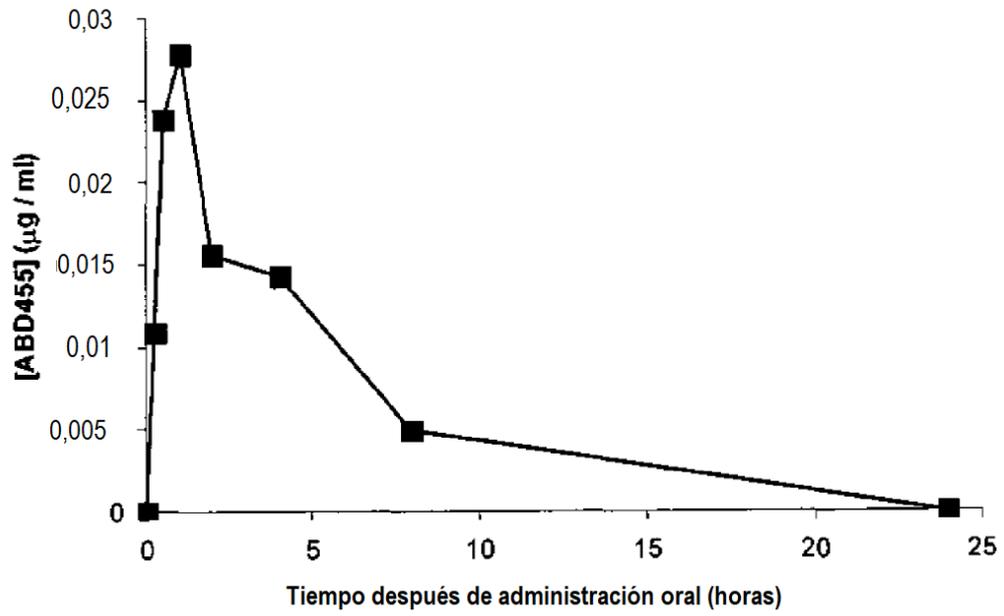


FIGURA 4

