(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 332 575**

(51) Int. Cl.:
***C07D 409/12*** (2006.01)
***C07D 333/34*** (2006.01)
***C07C 311/46*** (2006.01)
***A61K 31/44*** (2006.01)
***A61K 31/38*** (2006.01)
***A61K 31/18*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **00960922 .3**
(96) Fecha de presentación : **28.09.2000**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1218375**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **03.07.2002**

(54) Título: **Derivados sulfonilo de aminoácido farmacéuticamente activos.**

(30) Prioridad: **28.09.1999 EP 99810871**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
**09.02.2010**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
**09.02.2010**

(73) Titular/es: **Merck Serono S.A.**
**Centre Industriel**
**1267 Coinsins, Vaud, CH**

(72) Inventor/es: **Arkinstall, Stephen;**
**Halazy, Serge;**
**Church, Dennis;**
**Camps, Montserrat;**
**Rueckle, Thomas;**
**Gotteland, Jean-Pierre y**
**Biamonte, Marco**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).



Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

## DESCRIPCIÓN

Derivados sulfonilo de aminoácido farmacéuticamente activos.

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados sulfonilo de aminoácido, especialmente para su uso como compuestos activos farmacéuticamente, así como a formulaciones farmacéuticas que contienen tales derivados sulfonilo de aminoácido. En particular, la presente invención se refiere a derivados sulfonilo de dipéptidos que muestran una sustancial actividad moduladora, especialmente una actividad inhibidora de la función o rutas de la JNK (Jun-Kinasa: jun-cinasa) respectivamente, y que son por tanto particularmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos del sistema autoinmunitario y neuronal. La presente invención está además relacionada con nuevos está además relacionada con nuevos derivados sulfonilo de aminoácido, así como con métodos para su preparación.

### Fundamento de la invención

Apoptosis significa las complejas contorsiones o deformaciones de la membrana y de los orgánulos de una célula cuando experimenta el proceso de muerte celular programada. Durante dicho proceso, la célula activa un programa suicida intrínseco y se destruye a sí misma sistemáticamente. Puede observarse la siguiente serie de acontecimientos:

- La superficie de la célula comienza a formar ampolla y a expresar señales pro-fagocíticas. La célula apoptótica completa se fragmenta entonces en vesículas unidas a la membrana que son eliminadas de una forma rápida y esmerada por fagocitosis, de forma que los daños en el tejido circundante son mínimos.

- Después la célula se separa de sus células vecinas.

El núcleo pasa también por un patrón característico de cambios morfológicos a medida que comete el suicidio genético, la cromatina se condensa y se segmenta específicamente en fragmentos de DNA.

La muerte de la célula neuronal desempeña un importante papel para asegurar que el sistema nervioso se desarrolla normalmente. Parece que la muerte de neuronas en desarrollo depende del tamaño de la diana que inervan: es más probable que mueran las células con menos compañeros sinápticos que aquellas que han formado sinapsis múltiples. Esto puede reflejar un proceso, que equilibra el número relativo de neuronas pre- a postsinápticas en el sistema nervioso en desarrollo. Aunque la muerte de la célula neuronal se supuso que era apoptótica, tan sólo recientemente se ha demostrado de forma concluyente que las neuronas del cerebro de los roedores en desarrollo experimentan apoptosis, como se clasifica por la morfología y la fragmentación del DNA. Dado que la muerte de la célula durante el desarrollo no es claramente un proceso patológico, tiene sentido que las células realmente cesan de existir.

La muerte neuronal ocurre a través de un proceso apoptótico o bien de un proceso necrótico después de una lesión nerviosa traumática o durante enfermedades neurodegenerativas. Múltiples componentes se están manifestando como jugadores clave que tienen un papel en el impulso de la muerte celular neuronal programada. Entre los componentes que conducen a la apoptosis neuronal están miembros de la SAPK/JNK que es una subfamilia de las MAP cinasas (MAPKs).

Las MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases: cinasas de proteína activadas por mitógeno) son cinasas de serina/treonina que son activadas por fosforilación dual en restos de treonina y tirosina. En las células de mamífero, hay al menos tres rutas separadas pero paralelas que transmiten información generada por estímulos extracelulares a las MAPKs. Dichas rutas consisten en cascadas de cinasa que conducen a la activación de las ERKs (Extracellular Regulated Kinases: cinasas reguladas extracelularmente), las JNKs (c-Jun N-terminal Kinases: cinasas c-Jun N-terminal), y las p38/CSBP cinasas. Aunque ambas rutas de la JNK y p38 están implicadas en la retransmisión de señales extramoleculares de tipo estrés, la ruta de la ERK es principalmente responsable de la transducción de señales mitogénicas/de diferenciación al núcleo de la célula.

Las cascadas de SAPK representen una subfamilia de la familia de cinasas de proteína activadoras de mitógeno, que son activadas por diferentes estímulos externos entre los que se incluye el daño del DNA después de irradiación con UV, TNF-a, IL-1$\beta$, ceramida, estrés celular, y especies con oxígeno reactivas, y tienen distintas especificidades por el sustrato. La transducción de señal a través de MKK4/JNK de MKK3/p38 tiene por resultado la fosforilación de factores de transcripción inducibles, c-Jun y ATF2, que actúan después como homodímeros o bien como heterodímeros para iniciar la transcripción de efectores corriente abajo (*down-stream*).

La c-Jun es una proteína que forma homodímeros y heterodímeros (p. ej. con c-Fos) para producir el complejo transactivador AP - que se requiere para la activación de muchos genes (p. ej. metaloproteinasas de matriz) implicados en la respuesta inflamatoria. Las JNKs se descubrieron cuando se encontró que varios estímulos diferentes tales como la luz UV y el TNF-$\alpha$ estimulaban la fosforilación de c-Jun en restos de serina específicos en el término N de la proteína.

En una reciente publicación de Xie X *et al*. (Structure 1998, 6 (8); 983-991) se ha sugerido que se requiere la activación de las rutas de transducción de señal activadas por estrés para la apoptosis neuronal inducida por la retirada

de NGF de células PC-12 de rata y células neuronales simpáticas de los ganglios cervicales superiores (Superior Cervical Ganglia: SCG). La inhibición de cinasas específicas, como son MAP cinasa cinasa 3 (MKK3) y MAP cinasa cinasa 4 (MKK4), o c-Jun (parte de la cascada de MKK-4) puede ser suficiente para bloquear la apoptosis (véase también Kumagae Y *et al*., en Brain Res Mol Brain Res, 1999, 67(1), 10-17 y Yang DD *et al*., en Nature, 1997, 389 (6653); 865-870). Al cabo de algunas horas de carencia de NGF en neuronas de los SCG, la c-Jun se queda altamente fosforilada y aumentan los niveles de proteína. De modo semejante en células PC-12 de la rata privadas de NGF, la JNK y la p38 experimentan una activación sostenida mientras que las ERKs son inhibidas. Consistente con esta JNK3, los ratones KO son resistentes a la apoptosis inducida por excitotoxicidad en el hipocampo y, lo que es más importante, muestran convulsiones semejantes a las epilépticas reducidas en gran medida en respuesta a la excitotoxicidad en comparación con animales normales (Nature 1997, 389, 865-870).

Más recientemente se ha publicado que la ruta de señalización de la JNK está implicada en la proliferación celular y podría jugar un papel importante en enfermedades autoinmunitarias (Immunity, 1998, 9, 575-585; Current Biology, 1999, 3, 116-125) que son mediadas por la activación y la proliferación de células T.

Las células T colaboradoras (T helper: Th) CD4+ vírgenes (precursoras) reconocen complejos específicos de péptidos de MHC sobre células presentadoras del antígeno (APC: Antigen Presenting C) mediante el complejo receptor de células T (TCR: T Cell Receptor). Además de la señal mediada por TCT, se proporciona una señal coestimuladora, al menos parcialmente, por la ligación de CD28 expresada en células T con proteínas B7 sobre APC. La combinación de estas dos señales induce la expresión clonal de células T.

Después de 4 ó 5 días de proliferación, el precursor de células T CD4+ se diferencian en células Th efectoras armadas que median las funciones del sistema inmunitario. Durante el proceso de diferenciación, tiene lugar la reprogramación sustancial de la expresión génica.

Dos subconjuntos de células Th efectoras han sido definidos sobre la base de sus distintos modelos de secreción de citocinas y sus efectos inmunomoduladores: las células Th1 producen IFN$\gamma$ y LT (TNF-$\beta$), que se requieren para las reacciones inflamatorias mediadas por células; las células Th2 secregan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que median la activación y diferenciación de células B. Estas células desempeñan un papel primordial en la respuesta inmunitaria. La ruta de la MAP cinasa JNK es inducida en células efectoras Th1 pero no en Th2 al tener lugar la estimulación con antígeno. Además, la diferenciación de células T CD4+ precursoras en células efectoras Th1 pero no en Th2 está menoscabada en ratones deficientes en JNK-2. Por tanto, en los últimos años se ha llegado a la conclusión de que la ruta de cinasa JNK desempeña un papel importante en el equilibrio de la respuesta inmunitaria de Th1 y Th2 por medio de la JNK2.

Con el objetivo de inhibir la ruta de la JNK cinasa, el documento WO/9849188 enseña el uso de un polipéptido humano, es decir, la proteína 1 de interacción con JNK (JIP-1), que es un producto biológico y que ha sido ensayado también para superar los trastornos relacionados con la apoptosis.

Aunque se ha confirmado que tales polipéptidos tienen un efecto inhibidor sobre la ruta de la cinasa JNK, hay toda una variedad de inconvenientes asociados con su uso:

- Los biopéptidos o bioproteínas activas se obtienen solamente mediante biosíntesis bastante extensas y costosas que, por consiguiente, hacen frecuentemente que los productos resultantes sean de un coste bastante elevado.

- Se sabe que los péptidos muestran mala penetración de la membrana y pueden no atravesar la membrana hematoencefálica.

- El principal inconveniente del uso de inhibidores o antagonistas peptídicos es el problema de la baja biodisponibilidad oral que resulta de la degradación intestinal. Por tanto, deben ser administrados por vía parenteral.

- Finalmente, los inhibidores o antagonistas peptídicos son considerados con frecuencia por el organismo hospedador como material intruso a eliminar, estableciendo de este modo una respuesta autoinmunitaria.

Por ello, es un objeto de la presente invención proporcionar moléculas relativamente pequeñas que evitan esencialmente todos los inconvenientes anteriormente citados que surgen del uso de péptidos o proteínas, que, no obstante, son adecuadas para el tratamiento de una diversidad de enfermedades, en particular de trastornos relacionados con el sistema neuronal o autoinmunitario. Es notablemente un objeto de la presente invención proporcionar compuestos químicos de moléculas relativamente pequeñas que son capaces de modular, preferentemente regular por disminución o inhibir, la ruta de la JNK (Jun cinasa), siendo disponibles, por tanto, como método conveniente de tratamiento de enfermedades que son mediadas preferentemente por la función de la JNK. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos para preparar dichos compuestos químicos de molécula pequeña. Es, además, un objetivo de la presente invención proporcionar una nueva categoría de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades, preferentemente enfermedades mediadas por la función de la JNK. Finalmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades causadas por trastornos del sistema autoinmunitario y/o del sistema neuronal.

**Descripción de la invención**

Los objetivos citados anteriormente se han cumplido de acuerdo con las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas se exponen dentro de las reivindicaciones dependientes que se incorporan al presente texto.

Los párrafos que siguen proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos según la invención, y se entiende que se aplican uniformemente a lo largo de toda la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otra forma proporcione una definición más amplia.

"Alquilo $C_1$-$C_6$" se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo o n-hexilo.

"Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono, que tiene un único anillo (p. ej. fenilo) o múltiples anillos condensados (p. ej. naftilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo o fenantrenilo.

"Aril-alquilo $C_1$-$C_6$" se refiere a grupos alquilo $C_1$-$C_6$ que tienen un sustituyente arilo, entre los que se incluyen bencilo o fenetilo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos fusionados. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo.

"Heteroaril-alquilo $C_1$-$C_6$" se refiere a grupos alquilo $C_1$-$C_6$ que tienen un sustituyente heteroarilo, e incluyen 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo o 2-(1H-indol-3-il)etilo.

"Alquenilo" se refiere a grupos alquenilo que tienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquenílica. Los grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo ($-CH{=}CH_2$) ó n-2-propenilo (alilo, $-CH_2CH{=}CH_2$).

"Alquinilo" se refiere a grupos alquinilo que tienen preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que poseen al menos 1 ó 2 sitios de insaturación alquinílica, preferiblemente grupos alquinilo entre los que se incluyen etinilo ($-C{\equiv}CH$) o propargilo ($-CH_2C{\equiv}CH$).

"Acilo" se refiere a un grupo -C(O)R en el que R incluye "alquilo $C_1$-$C_6$", "arilo", "heteroarilo", "alquilo $C_1$-$C_6$ aril" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye "alquilo $C_1$-$C_6$", "arilo", "heteroarilo", "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-R, en el que R incluye "alquilo $C_1$-$C_6$" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo". Los grupos alcoxi preferidos incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi o fenoxi.

"Alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye "alquilo $C_1$-$C_6$" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR', en el que cada uno de los grupos R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Acilamino" se refiere al grupo -NR(CO)R', en el que cada uno de los grupos R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo $C_1$-$C_6$" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Halógeno" se refiere a los átomos flúor, cloro, bromo y yodo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo "$-SO_2R$" en el que R se elige entre H, "arilo", "heteroarilo", "alquilo $C_1$-$C_6$", "alquilo $C_1$-$C_6$" sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo $-SO_2-CF_3$, "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

"Sulfoxi" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se elige entre H, "alquilo $C_1$-$C_6$", "alquilo $C_1$-$C_6$" sustituido con halógenos, por ejemplo un grupo $-SO_2-CF_3$, "arilo", "heteroarilo" "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo".

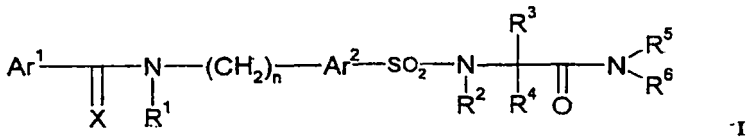
"Tioalcoxi" se refiere a grupos -S-R, en los que R incluye "alquilo $C_1$-$C_6$" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo" o "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo". Los grupos tioalcoxi preferidos incluyen tiometoxi, tioetoxi y similares.

Dentro de la definición $Ar^1$ y $Ar^2$ los grupos arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre el grupo consistente en "alquilo $C_1$-$C_6$", "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo", "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo", "alquenilo $C_2$-$C_6$", "alquinilo $C_2$-$C_6$", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi o trihalometilo. Alternativamente dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que los sustituyentes vecinos han experimentado cierre del anillo, especialmente cuando están implicados sustituyentes funcionales, formando entonces p. ej. lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminales formados por cierre del anillo por ejemplo en un intento de obtener un grupo protector.

"Sales aceptables farmacéuticamente como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª" se refiere a sales de los compuestos de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª identificados más adelante, que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a ellas, las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (p. ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascorbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, y ácido poligalacturónico. Dichos compuestos pueden también ser administrados como sales cuaternarias aceptables farmacéuticamente conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula -NR, R', R" $^+Z^-$, en la que R, R', R" es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un ion contrario, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinamoato, mandeloato, y difenilacetato).

"Exceso enantiomérico" (ee) se refiere a los productos que se obtienen mediante una síntesis esencialmente enantiomérica o una síntesis que comprende una etapa enantioselectiva, por la que se obtiene un exceso de un enantiómero del orden de al menos aproximadamente 52% de ee. En ausencia de una síntesis enantiomérica, se obtienen habitualmente productos racémicos que sin embargo sí que tienen la actividad establecida en la invención como inhibidores de JunK2 y/o 3.

De una forma sorprendente, se ha encontrado ahora que los derivados sulfonilo de aminoácidos de acuerdo con la fórmula I son agentes farmacéuticamente activos adecuados, inhibiendo efectivamente la acción de las JNKs, sobre todo JNK 2 y 3. En términos de conveniencia de aplicación, los compuestos de la invención que se han encontrado muestran una acusada superioridad en comparación con el planteamiento anteriormente mencionado de péptido o proteína, ya que son también accesibles a la administración oral. Podrían ser prescritos por un médico y no requieren más que una ligera supervisión. También, los compuestos de la invención son disponibles a un coste inferior en comparación con dichos compuestos de péptido descritos hasta ahora.



I

$Ar^1$ y $Ar^2$ son, independientemente entre ellos, grupos arilo o heteroarilo que podrían estar sustituidos como se mencionó anteriormente.

X es O ó S, preferentemente O;

$R^1$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, preferentemente H.

$R^2$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, preferentemente H.

n es un número entero de 1 a 3, y lo más preferentemente 1.

$R^3$ y $R^4$ se eligen independientemente entre ellos entre el grupo que consiste en restos de aminoácido natural o sintético, hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, como el trihalometilo, alcoxi $C_1$-$C_6$ no sustituido, $NH_2$, SH, tioalquilo $C_1$-$C_6$, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, arilo, heteroarilo, alquilo cíclico de 4 a 8 miembros no sustituido, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo, tioalcoxi $C_1$-$C_6$, en donde al menos uno de los grupos $R^3$ y/o $R^4$ ha de ser un resto de aminoácido.

$R^5$ es H o alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido.

$R^6$ se elige entre el grupo que comprende o que consiste en H, alquilamino $C_1$-$C_6$ arilo, alquilamino $C_1$-$C_6$ heteroarilo, alquilo $C_4$-$C_8$ cíclico saturado y que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos y opcionalmente fusionado con un arilo o un heteroarilo; o $R^6$ es arilo o heteroarilo.

Por ello, los grupos arilo o heteroarilo de $R^6$ son opcionalmente sustituidos con alquilo $C_1$-$C_6$, como el trihalometilo, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, sulfonilo, sulfoxi o tioalcoxi $C_1$-$C_6$.

Alternativamente, $R^5$ y $R^6$ tomados juntos podrían formar un grupo alquilo o heteroalquilo cíclico saturado no sustituido de 4 a 8 miembros.

La presente invención incluye también los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas, enantiómeros, diastereómeros de compuestos de acuerdo con la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, así como sus racematos y también sales aceptables farmacéuticamente como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª.

De acuerdo con una realización preferida, al menos uno de los grupos $R^3$ y/o $R^4$ se elige entre el grupo consistente en los siguientes restos de aminoácidos naturales: alanilo, arginilo, asparaginilo, aspartilo, cisteinilo, glutaminilo, glutamilo, glicilo, histidilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, triptofanilo, tirosilo o valilo.

De acuerdo con una realización preferida, $Ar^1$ y $Ar^2$ se eligen independientemente entre el grupo que comprende o que consiste en fenilo, tienilo, furilo o piridilo. Dichos restos están opcionalmente sustituidos por al menos un alquilo $C_1$-$C_6$ como el trihalometilo, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, sulfoxi, sulfonilo, aciloxi o tioalcoxi $C_1$-$C_6$. En una realización particularmente preferida $Ar^1$ es un grupo fenilo no sustituido o sustituido y $Ar^2$ es un grupo tienilo.

En derivados sulfonilo de aminoácido preferidos, de acuerdo con la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, $Ar^1$ es un grupo fenilo no sustituido o sustituido, preferentemente un grupo 4-clorofenilo, X es preferentemente O, $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^4$ son preferentemente hidrógeno, n es 1, $Ar^2$ es preferentemente tienilo, $R^5$ es H o alquilo $C_1$-$C_6$.

En dicha realización preferida, $R^6$ se elige entre el grupo que comprende o que consiste en H, alquilamino $C_1$-$C_6$, un alquilo $C_4$-$C_8$ cíclico no sustituido que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos y que está opcionalmente fusionado con un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido; o $R^6$ es un arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido.

Los grupos arilo o heteroarilo anteriormente mencionados son opcionalmente sustituidos con alquilo $C_1$-$C_6$, como el trihalometilo, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxi $C_1$-$C_6$ carbonilo, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo o tioalcoxi $C_1$-$C_6$.

Alternativamente, $R^5$ y $R^6$ tomados juntos podrían formar un grupo alquilo o heteroalquilo cíclico saturado no sustituido de 4 a 8 miembros, p. ej. un grupo piperidino no sustituido.

Una realización de la presente invención particularmente preferida está relacionada con aquellos derivados sulfonilo de aminoácido en los que $R^5$ es H; y $R^6$ es alquilo $C_1$-$C_6$ que está sustituido con un aminoarilo o un aminoheteroarilo, en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C_1$-$C_6$, como el trihalometilo, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, sulfoxi, sulfonilo, aciloxi o tioalcoxi $C_1$-$C_6$.

En otra realización preferida de la presente invención, el grupo $R^6$ de los derivados sulfonilo de aminoácido es un grupo piridilo sustituido o no sustituido.

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

4-cloro-N-({5-[({2-[(2-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

4-cloro-N-[(5-{[(2-{[2-({5-nitropiridin-2-il}amino)etil]amino}-2-oxoetil)amino]sulfonil} tien-2-il)metil]benzamida

4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]etil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]etil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

N-({5-[({2-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)-4-clorobenzamida

4-cloro-N-[(5-{[(2-oxo-2-{3-[(trifluorometil)sulfonil]anilino}etil)amino]sulfonil}tien-2-il)metil]benzamida.

Otro aspecto más de la presente invención consiste en el uso de los derivados sulfonilo de aminoácido según la fórmula, para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación -sobre todo para la regulación por disminución, por ejemplo, hasta la inhibición- de la función de la JNK o la señalización de trastornos asociados con la ruta, en particular contra trastornos neuronales y/o contra trastornos del sistema inmunitario, así como las propias composiciones farmacéuticas. Las rutas de la JNK preferidas son la JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3.

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos de fórmula I son adecuados para ser usados como medicamento. Muy pocos de los compuestos incluidos en la fórmula genérica I anterior como se define en la reivindicación 1ª o en la reivindicación 2ª, han sido descritos antes de la presentación de la presente solicitud, pero hasta ahora no se había descubierto ningún tipo de actividad médica o biológica. Por tanto, se publica en el presente texto que tanto los nuevos compuestos como los pocos conocidos comprendidos dentro de la fórmula genérica I anteriormente indicada, son realmente adecuados para ser usados en el tratamiento de trastornos del sistema autoinmunitario y del sistema neuronal de mamíferos, en especial de las personas. Más específicamente, los compuestos según la fórmula I como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª, solos o en forma de una composición farmacéutica, son útiles para la modulación de la ruta de la JNK, más específicamente para el tratamiento o prevención de trastornos asociados con la expresión o actividad anormal de la JNK, en especial de la JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3. Normalmente dicha modulación implica preferentemente la inhibición de las rutas de la JNK, en especial de la JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3. Tal expresión o actividad anómalas de la JNK podrían ser desencadenadas por numerosos estímulos (por ejemplo, estrés, choque septicémico, estrés oxidante, citocinas) y podría conducir a apoptosis fuera de control o enfermedades autoinmunitarias, frecuentemente implicadas en los trastornos y estados patológicos enumerados más adelante. Por tanto, los compuestos según la fórmula I como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª podrían ser usados para el tratamiento de trastornos, por modulación de la función de la JNK o las rutas de señalización. Dicha modulación de la función o de las rutas de la JNK podría implicar su activación, pero preferentemente implica la regulación por disminución, hasta la inhibición, de las rutas de la JNK, en especial de la JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3. Los compuestos según la fórmula I como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª podrían ser empleados solos o en combinación con otros agentes farmacéuticos.

Específicamente, los compuestos conformes con la fórmula I como se definen en las reivindicaciones 1ª o 2ª son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario o con el sistema neuronal, o de estados patológicos en los que la inhibición de la JNK1 y/o la JNK2 y/o la JNK3 juega un papel crítico, tales como la epilepsia, enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson; las enfermedades retinianas; las lesiones de la médula espinal; el traumatismo craneal, las enfermedades autoinmunitarias entre las que se incluyen la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), la artritis reumatoide; asma; choque septicémico; rechazo de trasplantes; cánceres entre los que se incluyen el cáncer de mama y el colorrectal, enfermedades pancreáticas y cardiovasculares entre las que se incluyen el ictus apoplético, isquemia cerebral, arteriosclerosis, infarto de miocardio, o lesión miocárdica de reperfusión.

De forma muy sorprendente, resultó que los compuestos encontrados en la invención, según la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, muestran una actividad considerable como inhibidores de las JNK1, JNK2 y/o JNK3. En una realización preferida, los compuestos según la invención son, de forma inesperada, esencialmente inactivos a la vista de otras 2 enzimas que modulan la apoptosis, esto es, la p38 y/o la ERK2, que pertenecen casualmente a la misma familia que la JNK2 y 3. Por tanto, los compuestos según la presente invención proporcionan la sobresaliente posibilidad de tratar selectivamente trastornos relacionados con las rutas de la JNK, al tiempo que son esencialmente ineficaces en lo que se refiere a otros objetivos tales como dichas p38 y ERK2, por lo que realmente podrían ser considerados como inhibidores selectivos. Esto es de una importancia considerable ya que estas enzimas afines están implicadas, generalmente, en diferentes trastornos, de forma que para el tratamiento de un trastorno definido es deseable emplear un medicamento selectivo en correspondencia.

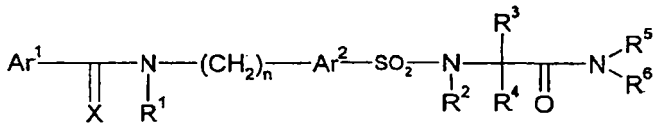
En realidad, antes de los derivados sulfonilo de aminoácido, según la fórmula I que se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, que se exponen en esta memoria y que han sido encontrados de forma sorprendente, no se conocía nada en lo que respecta al uso de compuestos químicos de molécula pequeña como inhibidores de la ruta de la JNK.

Otro aspecto más de la presente invención consiste en los derivados sulfonilo de aminoácido realmente nuevos de fórmula I como se define en la reivindicación 1ª, es decir, aquellos derivados sulfonilo de aminoácido que inhiben la JNK que no han sido descritos por la técnica anterior. Sin embargo, en realidad muy pocos compuestos de acuerdo con la fórmula I como se define en la reivindicación 2ª han sido descritos por Ragab A. *et al*. en Indian J. Chem., Sec. B; Org. Chem. Incl. Med. Chem., 1998, 1059-1062, sin ninguna indicación médica. Dichos compuestos conocidos de acuerdo con la fórmula I que se define en la reivindicación 2ª de Ragab A. *et al*. son aquellos en los que $Ar^1$ es un resto 4-clorofenilo o un resto 2,4-bisclorofenilo; $Ar^2$ es fenilo; n = 1; X es O, mientras que los restos $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^5$ son todos ellos H; $R^4$ se elige entre H, $CH_3$, $CH_2$-$C_6R^4$-OH-4, $CH_2$-CH-$(CH_3)_2$ y $R^6$ es $CH_2$-$CO_2CH_3$.

Otros tres compuestos más han sido descritos por la firma CEREP (www.cerep.fr) al haber sido mencionados en un catálogo de dicha firma, pero sin ninguna indicación médica.

Generalmente, los compuestos de acuerdo con la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, de la firma CEREP, son solamente aquellos en los que $Ar^1$ es 4-clorofenilo y X es O, $R^1$ es H, $Ar^2$ es un grupo tienilo, mientras que en el compuesto dos los restos $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ son todos ellos H y $R^4$ es metilo o (4-hidroxifenil) etilo. En el tercer compuesto de CEREP, $R^1$, $R^3$, $R^5$ son H, $R^4$ es metilo, $R^2$ es propilo, mientras que $R^6$ es 2-metilfenilo.

Por ello, los derivados sulfonilo de aminoácido totalmente nuevos de acuerdo con la fórmula I son los de fórmula I como se define en la reivindicación 2ª,



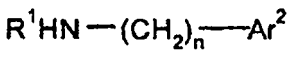
I

con lo cual se excluyen los compuestos conocidos identificados anteriormente de Ragab A. *et al*. y CEREP.

Otro objeto más de la presente invención es un procedimiento de preparación de los nuevos derivados sulfonilo de aminoácido de acuerdo con la fórmula I, que han sido expuestos anteriormente.

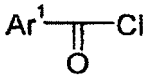
Los derivados sulfonilo de aminoácido de la presente invención puede prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se entenderá que cuando se dan unas condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, moles de reactivos, disolventes, etc.), pueden emplearse también otras condiciones a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes o disolventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Según un método de síntesis preferido, los derivados sulfonilo de aminoácido de acuerdo con la fórmula I se preparan acoplando primeramente una amina de fórmula II:



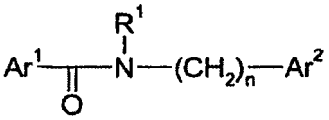
II

en la que $Ar^2$ y $R^1$ son como se han definido anteriormente, con un cloruro de acilo de fórmula III:



III

en la que $Ar^1$ es como se ha definido anteriormente, proporcionando así una amida de acuerdo con la fórmula IV:



IV

Las aminas de fórmula II son compuestos conocidos o bien pueden prepararse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos convencionales. Las aminas preferidas como materiales de partida incluyen tien-2-ilmetilamina, furan-2-ilmetilamina, piridil-2-ilmetilamina y similares.

Los cloruros de acilo de fórmula III son también compuestos disponibles en el comercio o compuestos ya descritos con anterioridad. Los cloruros de acilo preferidos incluyen el cloruro de 4-clorobenzoílo, el cloruro de 4-fluorobenzoílo, el cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo, y similares. Si no es conocido, el haluro de ácido puede prepararse haciendo reaccionar el ácido carboxílico correspondiente con un haluro de ácido inorgánico tal como cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, bajo unas condiciones convencionales.

Generalmente, esta reacción se lleva a cabo utilizando aproximadamente de 1 a 5 equivalentes molares del haluro de ácido inorgánico o cloruro de oxalilo, bien sea puros o en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 80ºC, durante un tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 48 horas. También puede utilizarse en esta reacción un catalizador tal como N,N-dimetilformamida.

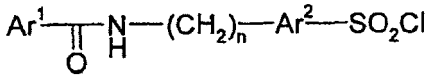
Cuando se emplea un haluro de acilo en la reacción de acoplamiento, éste se hace reaccionar típicamente con la amina II en presencia de una base adecuada para eliminar el ácido producido durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a título de ejemplo, trietilamina, diisopropil-etilamina, N-metilmorfolina y similares. Alternativamente, puede usarse un exceso de amina II para eliminar el ácido generado durante la reacción.

Alternativamente, en la reacción de acoplamiento puede emplearse el ácido carboxílico del compuesto III. Los ácidos carboxílicos de III son normalmente reactivos disponibles comercialmente, o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales.

La reacción de acoplamiento del ácido carboxílico III (es decir, el cloruro de acilo) se lleva a cabo usando cualquier reactivo de acoplamiento convencional, por ejemplo, carbodiimidas tales como la diciclohexilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y otros agentes promotores tales como N,N-carbonildiimidazol o PyBOP. Esta reacción puede llevarse a cabo con o sin el uso de aditivos conocidos tales como la N-hidroxisuccinimida, el 1-hidroxibenzotriazol y similares, que se sabe que facilitan el acoplamiento de ácidos carboxílicos y aminas.

La reacción de acoplamiento usando el haluro de ácido III o bien su ácido carboxílico, se lleva a cabo preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 0ºC, durante un tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte aprótico polar, tal como dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares, usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de la amina, basados en el ácido carboxílico o su haluro de ácido. Una vez completada la reacción, la carboxamida IV se recupera por métodos convencionales entre los que se incluyen precipitación, cromatografía, filtración, destilación y otros procedimientos similares.

Los cloruros de sulfonilo de fórmula V necesarios para la preparación de los sulfonil aminoácidos de fórmula I son disponibles comercialmente, o bien se preparan empleando métodos de sulfonación convencionales:



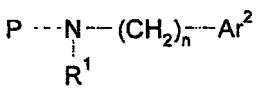
V

Un reactivo de sulfonación preferido para su uso en esta reacción es el ácido clorosulfónico. Típicamente, la reacción de sulfonación se lleva a cabo tratando la carboxamida de fórmula IV con aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes molares del reactivo de sulfonación, en un disolvente inerte tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -70ºC a aproximadamente 50ºC. Preferentemente, la adición del ácido clorosulfónico tiene lugar a -70ºC y conduce a la formación del ácido sulfónico intermedio. El aumento de la temperatura a 20ºC permite la formación del cloruro de sulfonilo de fórmula V.

De acuerdo con otro método de preparación preferido, y sobre todo en el caso en que no es aplicable el método señalado anteriormente para la síntesis preliminar del cloruro de sulfonilo de fórmula V, los derivados sulfonil aminoácidos de esta invención se preparan alternativamente mediante las etapas que siguen:

- Protección de la función amina de compuestos de fórmula II;
- clorosulfonilación del grupo aromático;
- formación de la función sulfonil aminoácido;
- desprotección del grupo protector;
- acilación de la amina libre generada anteriormente.

Las aminas de fórmula II se protegen con un grupo de protección de restos amina adecuado, obteniendo un producto intermedio de fórmula VI en la que P representa cualquier grupo protector que un experto en la técnica usaría en este contexto.

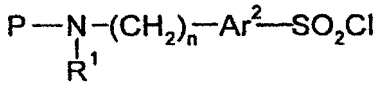


VI

Numerosos grupos protectores P de la función amina, así como su introducción y su eliminación, han sido descritos por T. W. Greene y G. M. Wuts en "Protecting groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York, 1999, y en las referencias citadas en esta publicación. Se prefieren aquellos grupos protectores que son ácidos y bases estables y que además pueden eliminarse usando complejos de metales de transición tales como complejos de paladio, por ejemplo el grupo alilcarbamato (Alloc) o el grupo N,N'-bisalilo. Otro grupo de protección preferido es el grupo maleimida que es estable en una amplia gama de condiciones experimentales.

La introducción de dichos grupos puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el anhídrido de bisalilcarbonato o bromuro de alilo o anhídrido maleico en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, en un disolvente aprótico tal como N,N-dimetilformamida, diclorometano, clorofomo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 80ºC.

Los compuestos de fórmula VI son luego sulfonados utilizando un procedimiento de sulfonación convencional muy suave que permite la obtención del cloruro de sulfonilo de fórmula VII.

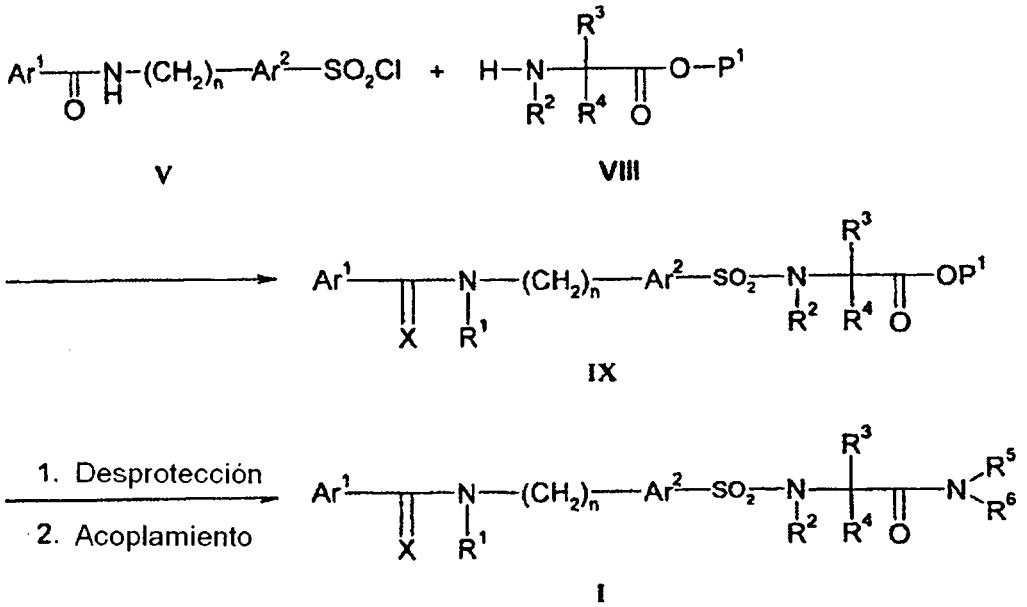


VII

Típicamente, las aminas protegidas VI se tratan con una base tal como n-butil-litio o terc-butil-litio, bajo una atmósfera inerte, en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, éter o dioxano, a una temperatura en el intervalo de -70ºC a 0ºC, durante un período de tiempo que se encuentra en el intervalo de 15 minutos a 4 horas. El anión así formado se trata luego con $SO_2Cl_2$ o, más preferentemente, con $SO_2$ haciendo burbujear el gas en la mezcla de reacción, a una temperatura en el intervalo de -70ºC a 20ºC, durante un período de tiempo en el intervalo de 5 minutos a 1 hora. El sulfonato obtenido se transforma después "*in situ*" en el cloruro de sulfonilo de fórmula VII poniéndolo en contacto con N-clorosuccinimida, a una temperatura en el intervalo de 0ºC a 70ºC.

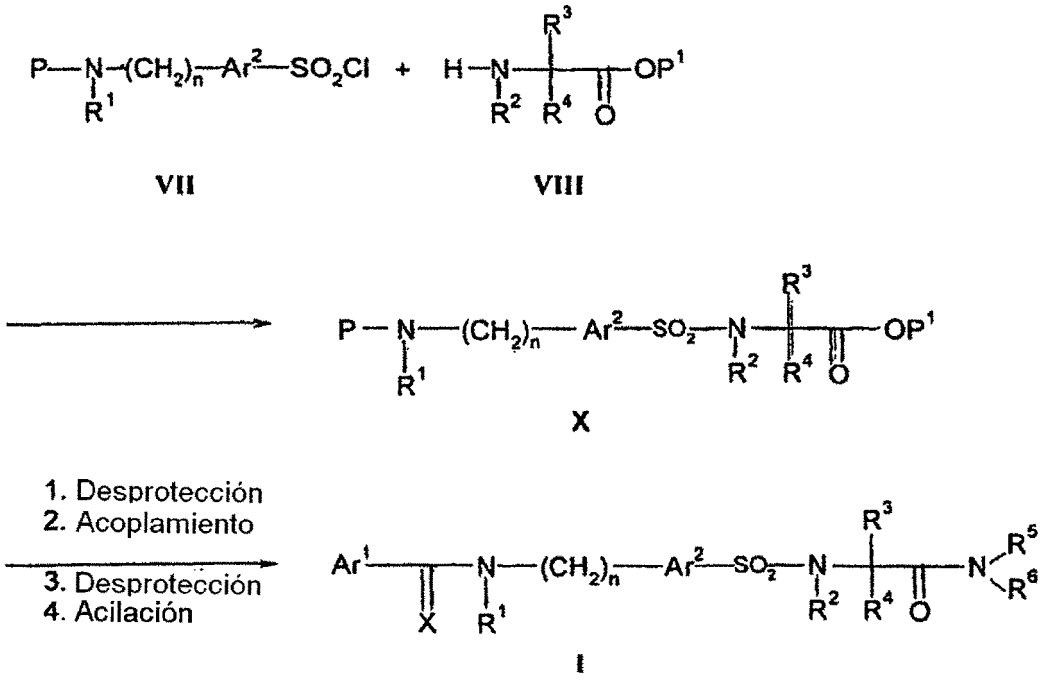
Los derivados sulfonilo de aminoácido de fórmula I pueden obtenerse a partir del correspondiente cloruro de sulfonilo V ó VII antes mencionado, usando el esquema 1 ó 2 que se representa a continuación:

Esquema 1




V VIII IX I

Esquema 2




Los derivados de aminoácido protegidos de acuerdo con la fórmula VIII son disponibles comercialmente o bien son compuestos que pueden ser preparados por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Numerosos grupos de protección de la función carboxílica de un derivado de aminoácido, así como su introducción y su eliminación, están bien descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, New York, 1998, y en las referencias citadas en dicha publicación. Se prefieren los grupos de protección que pueden ser eliminados usando condiciones ácidas, tales como los ésteres de alquilo y en particular el éster de terc-butilo.

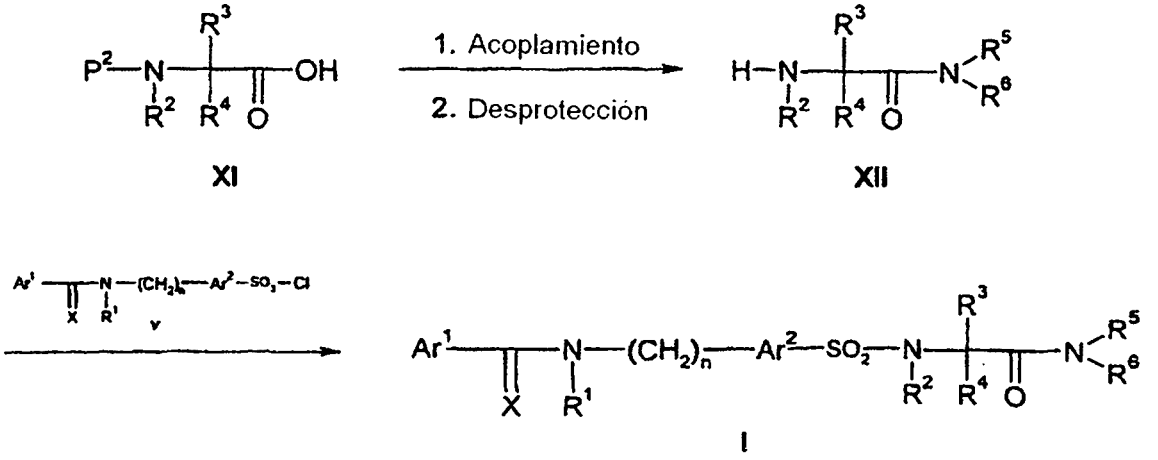
La alquilación de los sulfonil derivados de acuerdo con la fórmula V o VII se lleva a cabo después fácilmente haciéndolos reaccionar con un derivado aminoácido protegido, de acuerdo con la fórmula VIII, en presencia de una base adecuada para eliminar el ácido producido durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a título de ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0º a aproximadamente 100ºC.

La reacción de acoplamiento de la función ácido carboxílico de los compuestos intermedios IX o X, generados después de la desprotección, con una amina (disponible comercialmente o de preparación conocida) del tipo de $R^5R^4NH$, se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos para la preparación de amidas, bajo las condiciones preferidas descritas anteriormente, dando así lugar a los compuestos de fórmula general I que se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª.

El uso de derivados de fórmula X da lugar a sulfonil aminoácidos que tienen que ser desprotegidos y acilados para dar compuestos de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª de acuerdo con el Esquema 2.

Un método alternativo para la preparación que se ha de considerar también como parte de la presente invención, se describe en el Esquema 3 que se muestra a continuación.

Esquema 3




Los derivados de aminoácido protegidos según la fórmula XI son disponibles comercialmente o bien son compuestos que pueden prepararse por procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

Numerosos grupos protectores de la función amina de un derivado de aminoácido, así como su introducción y su eliminación, están bien descritos en T. W. Greene y G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Wiley, New York, 1998, y en las referencias citadas en dicha publicación. Se prefieren los grupos de protección que pueden ser eliminados usando condiciones básicas o ácidas, tales como los grupos Fmoc y Boc respectivamente.

La alquilación de los derivados sulfonilo de acuerdo con la fórmula V se lleva después a cabo rápidamente haciéndolos reaccionar con el derivado de aminoácido desprotegido apropiado XII, en presencia de una base adecuada para eliminar el ácido generado durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a título de ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares. La reacción se lleva a cabo preferentemente en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-pirrolidona, etanol o acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0º a aproximadamente 100ºC.

Si los anteriores métodos generales de síntesis no son aplicables para la obtención de compuestos de fórmula I, deben usarse métodos adecuados de preparación conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando $Ar^2$ es fenilo, se debe comenzar a partir de cloruro de 4-ciano-fenilsulfonilo disponible comercialmente y aplicar métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica para llegar a derivados de sulfonamida de fórmula I.

Un aspecto final de la presente invención está relacionado con el uso de dichos compuestos para la preparación de composiciones farmacéuticas para la modulación de la ruta de la JNK, así como las formulaciones que contienen los compuestos activos de acuerdo con la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª. Dicha modulación de la ruta de la JNK se considera como un método adecuado para el tratamiento de diversos trastornos. Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados sulfonilo de aminoácido de la presente invención se administran típicamente en forma de composición farmacéutica. Por ello, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente, están también dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica está al tanto de toda una diversidad de tales compuestos vehículos, diluyentes o excipientes adecuados para formular una composición farmacéutica. También, la presente invención proporciona compuestos para ser usados como medicamento. En particular, la invención proporciona los compuestos de fórmula I para su uso como inhibidor de la JNK, de forma especial JNK1 y/o JNK2 y/o JNK3, para el tratamiento de trastornos del sistema inmunológico, así como del sistema neuronal de mamíferos, de un modo especial de las personas, solos o bien en combinación con otros medicamentos.

Los compuestos de la presente invención, junto con un coadyuvante, vehículo, diluyente o excipiente utilizados de manera convencional, pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma pueden ser empleados como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o como líquidos tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con dicho líquido, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos o principios adicionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosificación diaria que se desee emplear.

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los derivados sulfonilo de aminoácidos de la presente invención son administrados típicamente en forma de composición farmacéutica. Tales composiciones pueden ser preparadas de

una manera que es bien conocida en la industria farmacéutica, y comprenden al menos un compuesto activo. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad farmacéuticamente o farmacológicamente efectiva. La cantidad de compuesto realmente administrada será determinada típicamente por un médico, teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, entre las que se incluyen la condición que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, el edad, el peso y la respuesta del paciente en concreto, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administradas mediante toda una variedad de vías entre las que se incluyen las vías oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Dependiendo de la vía de suministro pretendida, los compuestos se formulan preferentemente como composiciones inyectables o bien como composiciones orales. Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de soluciones o suspensiones líquidas en masa, o polvos en masa. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones se presentan en formas de dosificación unitaria para facilitar una dosificación precisa. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosificación unitaria típicas incluyen ampollas o jeringuillas pre-rellenas o pre-medidas de las composiciones líquidas, o píldoras, comprimidos, cápsulas, o similares, en el caso de las composiciones sólidas. En tales composiciones, los compuestos de sulfonil aminoácido de acuerdo con la fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, son normalmente un componente minoritario (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50% en peso o preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 40% en peso) siendo el resto diversos vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento que contribuyen a constituir la forma de dosificación deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado, con tampones, agentes de suspensión y dispensación, colorantes, sabores y similares. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente antiapelmazante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo, o sabor de naranja.

Las composiciones inyectables están basadas típicamente en solución salina o solución salina tamponada con fosfato estéril inyectable, u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica. Como se mencionó antes, el compuesto de sulfonil aminoácido de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1ª o 2ª, en tales composiciones, es típicamente un componente minoritario, que frecuentemente está en el intervalo entre 0,05 y 10% en peso, siendo el resto el vehículo inyectable, y similares.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones administradas oralmente o inyectables son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesado, y similares, se exponen en la Parte 8 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, 1985, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora al presente texto como referencia.

Los compuestos de esta invención pueden también ser administrados en formas de liberación retardada o desde sistemas de suministro de fármacos de liberación retardada. Una descripción de materiales de liberación retardada representativos puede encontrarse también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En lo que sigue, la presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos que no han de considerarse como limitantes del alcance de la invención.

**Ejemplos**

Ejemplo 1

*4-cloro-N-({5-[({2-[(2-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonil]tien-2-ilmetil)benzamida 1*

*4-Cloro-N-tiofen-2-ilmetil-benzamida 1a*

Una solución de cloruro de 4-clorobenzoílo (0,114 moles) en 50 ml de $CH_2Cl_2$ seco se añade a lo largo de 30 minutos a una solución agitada de 2-aminometil-tiofeno (0,137 moles) y *i*$Pr_2NEt$ (0,25 moles) en $CH_2Cl_2$ (200 ml) a 0ºC. Se forma un sólido blanco y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con 200 ml de $CH_2Cl_2$, se lava dos veces con solución acuosa de HCl (0,1 N) y se seca sobre $MgSO_4$. La evaporación de los disolventes proporciona 28 g (98%) de la benzamida del título en forma de un sólido blanco: p. de f. 153-154ºC, $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7,9 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 3,77, 1,13 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 3,39, 5,27 Hz, 1H), 6,62 (br d, 1H), 4,98 (d, J = 5,65 Hz, 2H).

*Cloruro de 5-({[1-(4-cloro-fenil)-metanoil]-amino-metil)-tiofeno-2-sulfonilo 1b*

Se añade gota a gota ácido clorosulfónico (20,1 ml, 198 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (80 ml) a una solución de la (10 g, 40 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (500 ml) a -80ºC. Se deja que la mezcla llegue a la temperatura ambiente en 5 h. La mezcla de reacción se vierte en hielo y se extrae rápidamente con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evapora a sequedad, lo que produce 8,8 g (63%) del cloruro de sulfonilo 1b deseado; p. de f. 133-135ºC, $^1$H NMR (DMSO) $\delta$ 9,21 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 3,39 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,77 Hz, 2H).

*terc*-Butil éster del ácido [(5-({[1-(4-cloro-fenil)-metanoil]-amino}-metil)-tiofeno-2-sulfonilamino]-acético 1c

Se disuelve H-Gly-OtBu. HCl (263 mg, 1,57 mmoles) en 20 ml de $CH_2Cl_2$. El pH se ajusta en 9 usando i-$Pr_2$NEt como base (537 $\mu$l, 3,14 mmoles). A esta solución se añade gota a gota 1b (500 mg, 1,43 mmoles) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante la noche. Se añaden 30 ml de $CH_2Cl_2$ y la fase orgánica se lava con HCl (0,1 N) y solución acuosa saturada de NaCl. El secado sobre $MgSO_4$ y la evaporación del disolvente a sequedad proporciona 1c (400 mg, 63%) as a sólido blanco. P. de f. ºC, $^1$H NMR (d6-DMSO) $\delta$ 9,34 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 8,25 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7, (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,40 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 6,40 Hz, 2H), 1,3 (s, 9H).

*Ácido [5-({[1-(4-cloro-fenil)-metanoil]-amino}-metil)-tiofeno-2-sulfonilamino]-acético 1d*

A una solución de 1c (400 mg, 0,9 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (10ml) a 0ºC se añade TFA (10ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0ºC y una hora más a temperatura ambiente. La evaporación de los disolventes a sequedad dio 1d (300 mg, 86%) en forma de un sólido blanco. $^1$H NMR (d6-DMSO) $\delta$ 9,34 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 6,03 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,65 Hz, 2H), 3,59 (d, J = 6,03 Hz, 2H).

*4-Cloro-N-({5-[({2-[(2-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]-2-oxoetil} amino) sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida 1*

A una solución agitada de 1d (50 mg, 0,13 mmoles) en $CH_2Cl_2$/DMF 2:1 (8 ml) se añade i-$Pr_2$NEt para ajustar el pH en 7,5. Se añaden DIC (18 mg, 0,14 mmoles) y HOBt (19 mg, 0,14 mmoles) y la solución se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. A esta solución se añade 1-(1-(3-cloro-5-trifluorometil)piridina-etilendiamina (34 mg, 0,14 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (3 ml). La mezcla de reacción se deja agitando durante 4,5 h. Se añaden 40 ml de $CH_2Cl_2$ y la fase orgánica se lava con HCl (0,1 N), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y solución acuosa saturada de NaCl, y se seca sobre $MgSO_4$. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano 8:2 como eluyente, para dar 17 mg (21 %) de 1. $^1$H NMR (d6-DMSO) $\delta$ 9,34 (t, J = 6,03 Hz, 1H), 8,32 (brd, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 7,95 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,67 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 5,65 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,77 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,03 Hz, 2H), 3,36-3,48 (m, 4H).

Ejemplo 2

*4-Cloro-N-(5-{[(2-{[2-({5-nitropiridin-2-il}amino)etil]amino}-2-oxoetil)amino]sulfoniltien-2-il)metil]benzamidaamida 2*

*Dialil-tiofen-2-ilmetilamina 2a*

Se añade bromuro de alilo (55 ml, 65,4 mmoles) a una solución de 2-aminometil-tiofeno (24 ml, 23,3 mmoles) y *i*-$Pr_2$NEt (120 ml, 70,1 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (270 ml). La reacción moderadamente exotérmica alcanza espontáneamente la temperatura de reflujo al cabo de 1 h. La mezcla de reacción se enfría por medio de un baño de hielo y se agita durante 14 h a temperatura ambiente, con lo que aparece un precipitado no deseado. Este precipitado (45 g) se elimina mediante filtración. La capa orgánica se evapora y se diluye con EtOAc, con lo que aparece más precipitado (45 g), que se elimina mediante filtración. La solución en EtOAc se filtra sobre $SiO_2$ y se concentra para dar 36,1 g (80%) de la dialilamina del título en forma de un aceite amarillo pálido: $^1$H NMR ($CDCl_3$) $\delta$ 7,25 (br, d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,98 (br, dd, J = 5,1, 2,8 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 2H), 5,29-5,18 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 6,3, 0,9 Hz, 4H).

*Cloruro de 5-dialilaminometil-tiofeno-2-sulfonilo 2b*

Una solución del tiofeno protegido con alilo 4a (6,2 g, 32,1 mmoles) en $Et_20$ se enfría a -70ºC por medio de un baño de acetona y hielo seco. Se añade una solución de *t*-BuLi en pentano (21,38 ml, 1,5 M, 32,1 mmoles) a lo largo de 2 minutos con lo que la temperatura interna subió momentáneamente a -50ºC, y la mezcla se puso de color naranja. Al cabo de 10 minutos se burbujea $SO_2$ durante 2 minutos, lo que conduce a la inmediata formación de un precipitado espeso. La mezcla de reacción se deja llegar a 0ºC, y se añade una suspension de NCS (4,63 g, 32,1 mmoles) en THF (20 ml), con lo que la suspensión espesa se vuelve de color violeta. Al cabo de 45 minutos a temperatura ambiente,

la mezcla se filtra sobre $SiO_2$, eluyendo con EtOAc. La evaporación, la dilución con EtOAc:hexano 1:5 y la filtración sobre $SiO_2$ dan 5,0 g (53%) del cloruro de sulfonilo del título en forma de un aceite de color marrón pálido que se usa sin más purificación.

*2-(5-Dialilaminometil-tiofeno-2-sulfonilamino)-[2-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-acetamida 2c*

La preparación de 2c se realiza como se describió anteriormente añadiendo en primer lugar hidrocloruro de glicina terc-butiléster a 2b, y en segundo lugar acoplando el producto intermedio desprotegido resultante con N-(5-nitro-piridin-2-il)-1,2-etilendiamina.

*2-(5-aminometil-tiofeno-2-sulfonilamino)-[2-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-acetamida 2d*

Una solución de la bisalilamina 2c (7,25 mmoles), ácido N,N'-dimetilbarbitúrico (NDMBA 2,8 g, 18,1 mmoles), y $Pd(PPh_3)_4$ (148,8 mg, 0,13 mmoles) en $CH_2Cl_2$, se desgasifica burbujeando argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente con lo que la amina 2d deseada precipita en forma de su sal de NDMBA. La mezcla se diluye con EtOAc (200 ml) y hexano (200 ml) y se lava con agua (3 x 50 ml). El compuesto 2d crudo es suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin más purificación.

*4-Cloro-N-[(5-{[(2-{[2-({5-nitropiridin-2-il}amino)etil]amino}-2-oxoetil)amino]sulfonil}tien-2-il)metil]benzamida 2*

Una solución de 20 mg/ml del 2-aminometil-tiofeno 2d en piridina:$CH_2Cl_2$ 1:4 se enfría a -40ºC y se trata durante 1 h con 0,8 equiv. de cloruro de 4-clorofenil sulfonilo. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente durante 30 minutos. La evaporación, la dilución en $CH_3CN$, la filtración sobre un lecho de $SiO_2$, y la evaporación, dan la amida 2 deseada.

MS m/z APCI: 636 (M + 1), 634 (M-1). Anal. HPLC: Rt = 15,51 minutos (método c, véase más adelante).

Usando los procedimientos descritos en los anteriores ejemplos 1-2 y el material de partida y reactivos apropiados, pudieron obtenerse los siguientes derivados sulfonilo de aminoácido de fórmula I adicionales. La tabla que sigue proporciona datos de HPLC y datos de espectroscopia de masas de los ejemplos mencionados. [1,2]

| Ej. | Nombre | Rt HPLC | Pureza | Gradiente HPLC | Masas M + 1 | Masas M |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[3-trifluoro-3-metil)piridin-2-il]amino}etil) amino]etil}-amino)sulfonil]tien-2-il}metil) benzamida | 14 | 98 | c | 576 | 574 |
| 4 | 4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[5-(trifluoro- 4 metil) piridin-2-il] amino} etil) amino] etil}-amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida | 12 | 94 | b | 576 | 574 |
| 5 | N-({5-[({2-[4-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil} amino) sulfonil]tien-2-il}-metil)-4-clorobenzamida | 11 | 90 | b | 573 | 571 |
| 6 | 4-cloro-N-[(5- { [(2-oxo-2- {3-[(trifluorometil- 6) sulfonil] anilino} etil) amino] sulfonil} tien-2-il)metil]benzamida | 6 | 91 | a | 596 | 594 |

[1] Condiciones de HPLC: C8 Simetría a- MeCN, 0,09% TFA, 0 a 100% (10 min) condiciones de HPLC: C18 b- MeCN, 0,09% TFA, 0 a 100% (20 min), c- MeCN, 0,09% TFA, 0 a 100% (30 min)

[2] Espectro de masas APCI

Ejemplo 7

*Preparación de una formulación farmacéutica*

Los ejemplos de formulación que siguen ilustran composiciones farmacéuticas representativas de acuerdo con la presente invención, que no está limitada a dichos ejemplos.

Formulación 1

*Comprimidos*

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

Formulación 2

*Cápsulas*

Un compuesto de sulfonil aminoácido de fórmula I se mezcla en forma de polvo seco con un diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se introduce en cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto activo de sulfonil aminoácido por cápsula).

Formulación 3

*Líquido*

Se mezclan un compuesto sulfonil aminoácido de fórmula I (1250 mg), sacarosa (1,75 g) y goma xantano (4 mg), se hacen pasar a través de un tamiz de malla U. S. nº 10, y después se mezclan con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. Se diluyen con agua benzoato sódico (10 mg), agente saborizante y agente colorante, y se añaden con agitación. Después se añade agua suficiente para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4

*Comprimidos*

Se mezcla un compuesto sulfonil aminoácido de fórmula I en forma de polvo seco, con un aglutinante de gelatina seca, en una relación en peso aproximada de 1:2. Se añade una cantidad minoritaria de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se conforma en comprimidos de 450-900 mg (de 150-300 mg de compuesto activo de sulfonamida) en una prensa para hacer comprimidos.

Formulación 5

*Inyección*

Se disuelve un compuesto de sulfonil aminoácido de fórmula I en un medio acuoso inyectable, salino, estéril y tamponado, a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

Ejemplo 8

*Ensayos biológicos*

*Ensayos de la JNK 2 y 3 in vitro*: Se realizan ensayos de la JNK 2 y/o 3 en placas MTT de 96 pocillos, por incubación de 0,5 $\mu$g de GST-JNK3 o GST-JNK2 recombinante preactivada, con 1 $\mu$g de GST-c-Jun recombinante biotinilada y 2 $\mu$M de $^{33}\gamma$-ATP (2 nCi/$\mu$l), en presencia o ausencia de inhibidores de sulfonil aminoácido y en un volumen de reacción de 50 $\mu$l que contiene Tris-HCl 50 mM, pH 8,0; $MgCl_2$ 10 mM; ditiotreitol 1 mM, y NaVO4 100 $\mu$M. La incubación se lleva a cabo durante 120 minutos a temperatura ambiente y se detiene mediante la adición de 200 $\mu$l de una solución que contiene 250 $\mu$g esferas de SPA recubiertas con estreptavidina (Amersham, Inc.)*, EDTA 5 mM, 0,1% de Triton X-100 y ATP 50 $\mu$M, en solución salina tamponada con fosfato. Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, las esferas se sedimentan mediante centrifugación a 1500 x g durante 5 minutos, se resuspenden en 200 $\mu$l de PBS que contiene EDTA 5 mM, 0,1% de Triton X-100 y ATP 50 $\mu$M, y la radioactividad se mide en un contador de centelleo $\beta$, después de la sedimentación de las esferas como se describió anteriormente. Sustituyendo por GST-c Jun la GST-$_1$ATF$_2$ biotinilada o proteína básica de mielina, este ensayo puede utilizarse para medir la inhibición de las MAP cinasas ERK y p38 preactivadas, respectivamente.

*Resultados biológicos*

Las actividades de los derivados sulfonilo de aminoácido de acuerdo con la fórmula I fueron evaluadas usando los ensayos biológicos anteriormente descritos. Los valores representativos se dan en la tabla que se expone a continuación:

| *Ejemplo* | *JNK3* | *JNK2* | *p38* | *ERK2* |
|---|---|---|---|---|
| **1** | 1,2 | 2,7 | > 30 | > 30 |
| **6** | 0,64 | 1,3 | > 30 | > 30 |

Los valores indicados en relación con JNK2 y 3, p38 y ERK2 se refieren al valor de la $IC_{50}$ ($\mu$M), es decir, la cantidad necesaria para conseguir el 50% de inhibición de dicha diana (p. ej. JNK2). AS# (nº) indica un compuesto de ensayo de ejemplo que se expone con su número en los ejemplos anteriores. De la tabla anterior podría inferirse que dichos compuestos de ensayo de acuerdo con la fórmula I sí que tienen un efecto significativo tanto sobre JNK2 como sobre JNK3, pero prácticamente ningún efecto sobre p38 ni ERK2, proporcionando así un efecto inhibidor bastante selectivo.

*Cultivo de neuronas simpáticas y ensayo de supervivencia*: Neuronas simpáticas procedentes de los ganglios cervicales superiores (SCG) de ratas recién nacidas (p4) se disocian en dispase, se depositan con una densidad de $10^4$ células/$cm^3$ en placas de MTT de 48 pocillos revestidas con colágeno de rabo de rata, y se cultivan en medio de Leibowitz que contiene suero de rata al 5%, 0,75 $\mu$g/ml de NGF 7S (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN) y arabinosina $10^5$ M. Se induce la muerte celular el día 4 después de la puesta en placas, por exposición del cultivo a un medio que contiene 10 $\mu$g/ml de anticuerpo anti NGF (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN), y ni NGF ni arabinosina, en presencia o ausencia de inhibidores de sulfonil aminoácidos. 24 horas después de la inducción de la muerte celular, se lleva a cabo la determinación de la viabilidad celular por incubación del cultivo durante 1 hora a 37ºC en 0,5 mg/ml de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). Después de incubar en MTT las células se resuspenden en DMSO, se transfieren a placas de MTT con 96 pocillos, y se evalúa la viabilidad celular midiendo la densidad óptica a 590 nm.

Los resultados de este ensayo con varios compuestos de prueba demuestran que los compuestos de Fórmula I liberan neuronas de la muerte celular (el % de neuronas vivas está entre 10 y 80).

*Ensayo de liberación de Il-2*

Células Jurkat, una línea celular de la leucemia de células T humanas (American Type Culture Collection, nº TIB 152), fueron cultivadas en medio RPMI 1640 (Gibco, BRL) suplementado con 10% de FCS activado térmicamente, Glutamina y Penstrep. La suspensión de células en el medio se diluye para dar $2.10^6$ células/ml. Las células se pusieron ($2.10^5$ células/pocillo) en placas de 96 pocillos que contenían diferentes concentraciones del compuesto de prueba (concentración final de los compuestos 10, 3, 1, 0,3, 0,1 $\mu$M). Esta mezcla se incuba 30 minutos a 37ºC en una atmósfera de $CO_2$ humidificada.

Las células fueron tratadas después con 10 $\mu$l de PMA + Ionomicina (concentración final 0,1 $\mu$M y 1 $\mu$M) en todos los pocillos excepto en el testigo negativo. En los pocillos sin compuestos, se añaden 10 $\mu$l de RPMI DMSO al 2% (= 0,1% final). Las células se incuban 24 horas a 37ºC y luego se recoge el sobrenadante (se congela a -20ºC si no se usa ese mismo día) antes de llevar a cabo el ensayo ELISA de IL-2 sobre el sobrenadante.

*Ensayo ELISA de IL-2*

La liberación de IL-2 en el medio por células Jurkat estimuladas por PMA+Iono, en presencia o en ausencia de compuestos de ensayo, es analizada mediante el ensayo ELISA siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

*Soluciones*

Tampón de lavado: PBS-Tween 0,05%

Diluyente: PBS- Tween 0,05%

Solución de sustrato: Ácido cítrico 0,1 M/$Na_2HPO_4$ 0,1 M

Solución de parada: $H_2SO_4$ al 20%.

*Pares de anticuerpos coincidentes/estándar*

De R and D Systems

Anticuerpo monoclonal anti-IL-2 humana (MAB602) (captura)

Anticuerpo anti-IL-2 humana biotinilado (BAF202) (detección)

IL-2 humana recombinante (202-IL-010) (estándar)

*Preparación de las placas*

Se transfieren 100 $\mu$l de anticuerpo de captura diluido en PBS a la concentración de 5 $\mu$g/ml, a una placa ELISA de 96 pocillos, y se incuba durante la noche a temperatura ambiente. Se aspira cada pocillo y se lava 3 veces con tampón de lavado. Después del último lavado se moja la placa.

1. Se satura con 200 $\mu$l de PBS-FCS al 10%. Se incuba 1 hora a temperatura ambiente.

2. Se repite la etapa de lavado 2.

*Procedimiento de ensayo*

1. Se añaden 100 $\mu$l de muestra o de estándar (2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25 pg/ml) y se incuba 2 horas a temperatura ambiente.

2. Se lava 3 veces.

3. Se añaden 100 $\mu$l de anti-IL-2 humana biotinilado a 12,5 ng/ml. Se incuba 2 horas a temperatura ambiente.

4. Se lava 3 veces.

5. Se añaden 100 $\mu$l de estreptavidina-HRP (Zymed nº 43-4323) a 1:10.000. Se incuba 30 minutos a temperatura ambiente.

6. Se lava 3 veces.

7. Se añaden 100 $\mu$l de solución de sustrato (ácido cítrico/$Na_2HPO_4$ (1:1) + $H_2O_2$ 1:2000 + OPD). Se incuba 20-30 minutos a temperatura ambiente.

8. Se añaden 50 $\mu$l de solución de parada a cada pocillo.

9. Se determina la densidad óptica usando un lector de placas de microtitulación ajustado en 450 nm con corrección en 570 nm.

El resultado de este ensayo indica que los diversos compuestos de ensayo reducen la producción de IL-2 en más de 30% a 3 uM.

*Ensayo "reporter" de C-Jun*

*Cultivo de células*

Células Hlr c-Jun HeLa se cultivan en DMEM High Glc suplementado con FCS (Sigma) al 10%, glutamina 2 mM (Gibco), P/S, Higromicina b 100 $\mu$g/ml y G418 250 $\mu$g/ml.

*Preparación del cultivo de células*

*Bancos de células*

Las células se almacenan congeladas en criotubos bajo nitrógeno líquido, en volúmenes de 1,8 ml de suspensión de células en medio de cultivo que contiene dimetilsulfóxido al 10%.

Las células se mantienen en cultivo durante no más de 20 pases.

*Descongelación del cultivo de células*

Cuando se necesitan, los viales de células congelados se descongelan rápidamente a 37ºC en un baño de agua, agitando suavemente por rotación hasta que la descongelación es semicompleta. Luego la suspensión de células se añade a 10 ml de medio de cultivo. Después la suspensión de células se centrifuga durante 5 minutos a 1200 rpm, se elimina el sobrenadante y el sedimento de células se reconstituye en el medio y se añade a un matraz de 175 $cm^2$ que contiene 25 ml de medio. Los matraces se incuban a 37ºC en una atmósfera con 5% de $CO_2$.

*Pase de las células*

Las células son subcultivadas en serie (pasadas) cuando se han obtenido monocapas con 80% de confluencia. El medio de cada matraz se separa y la monocapa se lava con 10-15 ml de solución de tampón de fosfato (PBS). Se añade solución de tripsina-EDTA a la monocapa de células, se incuba a 37ºC y se golpetea suavemente a intervalos para desalojar las células. La separación y la desagregación completas de la monocapa de células se confirma por examen microscópico. Las células se vuelven a suspender después en 10 ml de medio completo y se centrifugan durante 5 minutos a 1200 rpm. El material sobrenadante se desecha, se resuspenden las células en medio de cultivo, y se diluye 1/5 en matraces de 175 $cm^2$.

*Día 0, por la mañana*

*Preparación de células para las transfecciones*

Las células procedentes de matraces de cultivos cercanos a la confluencia, son desprendidas y desagregadas mediante un tratamiento con tripsina, según se ha descrito anteriormente.

Las células se resuspenden en medio de cultivo y se cuentan. La suspensión de células se diluye con medio para obtener aproximadamente 3,5 x $10^6$ células/ml, y 1 ml $\mu$l de suspensión de células se pone en 2 placas de cultivo de 10 cm que contienen 9 ml de medio de cultivo. Las placas se incuban a 37ºC en una atmósfera humidificada, con 5% de $CO_2$ en aire.

*Día 0, por la tarde*

*Transfecciones*

Testigo: 0,2 $\mu$g de pTK Renilla, 5,8 $\mu$g de pBluescript KS, 500 $\mu$l de OPTIMEM (GIBCO), 18 $\mu$l de Fugene 6

Inducido: 0,1 de $\mu$g pMEKK1, 0,2 $\mu$g de pTK Renilla, 5,7 $\mu$g de pBluescript KS, 500 $\mu$l de OPTIMEM (GIBCO), 18 $\mu$l de Fugene 30' temperatura ambiente.

La mezcla de transfección se añade a las células puestas en las placas. Las placas se incuban durante la noche a 37ºC en una atmósfera humidificada de 5% de $CO_2$, en aire.

*Día 1*

Se prepara una placa de 96 pocillos que contiene 100 $\mu$l de medio de cultivo por pocillo.

Testigo negativo (vehículo): Se añaden 2 $\mu$l de DMSO a los 100 $\mu$l (por triplicado).

Compuesto: Se añaden 2 $\mu$l de dilución de reserva de compuesto *Hit* a los 100 $\mu$l (por triplicado).

Las células transfectadas son tripsinadas y resuspendidas en 12 ml de medio de cultivo. Se añaden 100 $\mu$l de la dilución a cada una de las placas de 96 pocillos.

La placa se incuba durante la noche a 37ºC en una atmósfera humidificada de $CO_2$ al 5% en aire.

*Diluciones del compuesto "hit"*

Las concentraciones de solución madre de compuesto "hit" son las siguientes: 3, 1 y 0,1 mM en DMSO al 100%.

*Día 2*

*Procedimiento de ensayo*

*Sistema de ensayo Reporter Dual-Luciferase™ (Promega)*

El medio se elimina de la placa y las células se lavan dos veces con 100 $\mu$l de PBS. Se elimina completamente la solución de lavado antes de aplicar el reactivo PLB. Se agregan a cada pocillo de cultivo 5 $\mu$l de 1X PLB. Las placas de cultivo se ponen sobre una plataforma oscilante o un agitador orbital con oscilación o agitación suave para asegurar un recubrimiento completo y uniforme de la monocapa de células con 1X PLB. Se hacen oscilar las placas de cultivo a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se pasan 20 $\mu$l del lisado a una placa de 96 pocillos blanca opaca. Se lee en un luminómetro.

- Se inyectan 50 $\mu$l de Reactivo II de Ensayo de Luciferasa, se espera 5 segundos, se lee 10 segundos.

- Se inyectan 50 $\mu$l de Reactivo Stop and Glo®, se espera 5 segundos, se lee 10 segundos. Se comprueba RLU Luciferasa/RLU Renilla* 1000.

El resultado de este ensayo indica que varios compuestos de ensayo inhiben más del 20% de la actividad de la JNK a 10 uM.

*Choque por endotoxinas inducido por LPS en ratones*

*La capacidad de los inhibidores de la JNK descritos en la fórmula I para reducir significativamente el nivel de citocinas inflamatorias, inducido por la sensibilización con LPS, fue evaluado usando el protocolo siguiente*:

Se inyectó LPS (S. abortus-Galanos Lab.) (200 $\mu$g/kg, i. v.) a ratones C57BL/6 machos para inducir el choque por endotoxinas, y se inyectaron compuestos (0,1, 1, 10 mg/kg) o NaCl (200 uM) por vía intravenosa (10 ml/kg) 15 minutos antes de la sensibilización con LPS. Se obtuvo sangre heparinizada del seno orbital en diferentes momentos después de la sensibilización con LPS, y la sangre se centrifugó a 9.000 rpm durante 10 minutos a 4ºC para recoger el sobrenadante para la medida de la producción de citocinas mediante el kit ELISA para ratón, tal como IFN$\gamma$ (Duoset R and D Ref. DY485).

Los compuestos de ensayo mostraron una capacidad considerable para reducir las citocinas relacionadas con los procesos inflamatorios.

*Isquemia global en jerbos*

*Se determinó la capacidad de los inhibidores de la JNK, descritos en la fórmula I, para proteger de la muerte celular durante un episodio de ictus apoplético, usando el protocolo siguiente*:

-1- *Método*

* Cirugía

- Anestesia: halotano o isoflurano (0,5-4%).
- Rasurado de la garganta e incisión de la piel.
- Las arterias carótidas comunes (izquierda y derecha) se liberan de tejido.
- Oclusión de las arterias usando micropinzas Bulldog durante 5 min.
- Desinfección del plano quirúrgico (Betadine®) y sutura de la piel (Autoclip® o ganchos de Michel).
- Estabulación de los animales bajo lámpara de calentamiento hasta el despertar.
- Estabulación de los animales en el animalario en jaulas individuales.

* Sacrificio de los animales

- 7 días después de la isquemia (decapitación o sobredosis de pentobarbital).
- Toma de muestras del cerebro.

* Parámetros histológicos

- Congelación del cerebro en isopentano (-20ºC)
- Obtención de cortes del hipocampo usando un criomicrotomo (20 $\mu$m)
- Tinción con violeta de cresilo y/o método de TUNEL
- Evaluación de las lesiones (en los subcampos CA1/CA2 del hipocampo).
- Puntuación de Gerhard y Boast modificada, o
- Recuento de células en los CA1/CA2.

* Parámetros bioquímicos

- Microdisección de las estructuras cerebrales.
- Parámetros determinados: fragmentación de DNA, lactato, penetración de calcio.
- Métodos analíticos: ELISA, colorimetría, enzimología, radiometría.

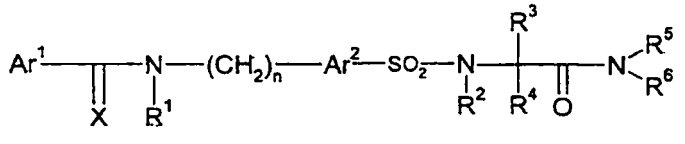
-2- *Tratamiento*

- Administración del artículo de ensayo o del vehículo: 15 minutos después de reperfusión (5-10 minutos después de la recuperación de la anestesia).
- Protocolo estándar para 50 animales: 5 grupos de 10 (grupo A: testigo, grupos B-D: artículo de ensayo en 3 dosis y grupo E: compuesto de referencia (cetamina 3 x 120 mg/kg, *ip* o ácido orótico 3 x 300 mg/kg, *ip*).

Los compuestos de ensayo mostraron una capacidad considerable para proteger de la apoptosis neuronal durante la isquemia global inducida.

## REIVINDICACIONES

1. Derivados sulfonilo de aminoácido según la fórmula I



I

con sus isómeros geométricos, en una forma activa óptimamente como enantiómeros, diaesterómeros, así como en forma de racematos, así como las sales de los mismos aceptables farmacéuticamente, en los que

$Ar^1$ y $Ar^2$ son, independientemente entre ellos, grupos arilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre el grupo consistente en "alquilo $C_1$-$C_6$", "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo", "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo", "alquenilo $C_2$-$C_6$", "alquinilo $C_2$-$C_6$", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi o trihalometilo, o

dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que los sustituyentes vecinos han experimentado cierre del anillo, formando entonces lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, acetales, tioacetales, aminales;

X es O ó S;

$R^1$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

$R^2$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

n es un número entero de 1 a 3;

$R^3$ y $R^4$ se eligen independientemente entre ellos entre el grupo que consiste en restos de aminoácido natural, hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, alcoxi $C_1$-$C_6$ no sustituido, $NH_2$, SH, tioalquilo $C_1$-$C_6$, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, arilo, heteroarilo, alquilo cíclico de 4 a 8 miembros no sustituido, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo, tioalcoxi $C_1$-$C_6$, en donde al menos uno de los grupos $R^3$ y/o $R^4$ es un resto de aminoácido;

$R^5$ es H o alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

$R^6$ se elige entre el grupo que consiste en H, alquilamino $C_1$-$C_6$ arilo, alquilamino $C_1$-$C_6$ heteroarilo, alquilo cíclico $C_4$-$C_8$ saturado que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos y que está opcionalmente fusionado con un arilo o un heteroarilo; o $R^6$ es un grupo arilo, heteroarilo o trihalometilo;

en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo, tioalcoxi $C_1$-$C_6$; o

$R^5$ y $R^6$ tomados juntos podrían formar un grupo alquilo o heteroalquilo cíclico saturado no sustituido de 4 a 8 miembros;

alcoxi se refiere al grupo -O-R, en el que R incluye alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo;

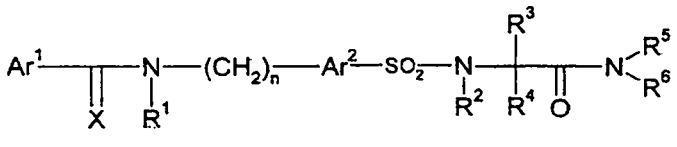
tioalcoxi se refiere a grupos -S-R, en los que R incluye alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo; y

alcoxicarbonilo se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo;

con la condición de que si $Ar^1$ es un grupo 4-clorofenilo, mientras $Ar^2$ es un grupo tienilo, X es O, n = 1, los restos $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^5$ y $R^6$ son H, $R^4$ no debe ser metilo o (4-hidroxifenil)etilo, y $R^2$ no debe ser propilo, mientras que $R^1$, $R^3$, $R^5$ son H, $R^4$ es metilo y $R^6$ es 2-metilfenilo;

con la condición también de que si $Ar^1$ es un resto 4-clorofenilo o 2,4-bisclorofenilo, mientras que $Ar^2$ es un grupo fenilo, X = O, n = 1, los restos $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^5$ son todos ellos H y $R^6$ es $CH_2$-$CO_2CH_3$; $R^4$ no debe elegirse entre el grupo consistente en H, $CH_3$, $CH_2$-$C_6H_4$-OH-4, $CH_2$-CH-$(CH_3)_2$.

2. Derivados sulfonilo de aminoácido según la fórmula I



I

con sus isómeros geométricos, en una forma activa óptimamente como enantiómeros, diaesterómeros, así como en forma de racematos, así como las sales de los mismos aceptables farmacéuticamente, en los que

$Ar^1$ y $Ar^2$ son, independientemente entre ellos, grupos arilo o heteroarilo que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre el grupo consistente en "alquilo $C_1$-$C_6$", "alquilo $C_1$-$C_6$ arilo", "alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo", "alquenilo $C_2$-$C_6$", "alquinilo $C_2$-$C_6$", grupos amino primarios, secundarios o terciarios o restos de amonio cuaternario, "acilo", "aciloxi", "acilamino", "aminocarbonilo", "alcoxicarbonilo", "arilo", "heteroarilo", carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, mercapto, nitro, sulfoxi, sulfonilo, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo, o

dicha sustitución podría comprender también situaciones en las que los sustituyentes vecinos han experimentado cierre del anillo, formando entonces lactamas, lactonas, anhídridos cíclicos, acetales, tioacetales, aminales;

X es O ó S;

$R^1$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

$R^2$ es hidrógeno o un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

n es un número entero de 1 a 3;

$R^3$ y $R^4$ se eligen independientemente entre ellos entre el grupo que consiste en restos de aminoácido natural, hidrógeno, alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, alcoxi $C_1$-$C_6$ no sustituido, $NH_2$, SH, tioalquilo, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$ no sustituido, arilo, heteroarilo, alquilo cíclico de 4 a 8 miembros no sustituido, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo, tioalcoxi $C_1$-$C_6$, siendo al menos uno de los grupos $R^3$ y/o $R^4$ un resto de aminoácido;

$R^5$ es H o alquilo $C_1$-$C_6$ no sustituido;

$R^6$ se elige entre el grupo que consiste en H, alquilamino $C_1$-$C_6$ arilo, alquilamino $C_1$-$C_6$ heteroarilo, alquilo cíclico $C_4$-$C_8$ saturado que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos y que está opcionalmente fusionado con un arilo o un heteroarilo; o $R^6$ es un grupo arilo, heteroarilo o trihalometilo;

en donde dichos grupos arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo, tioalcoxi $C_1$-$C_6$; o

$R^5$ y $R^6$ tomados juntos podrían formar un grupo alquilo o heteroalquilo cíclico saturado no sustituido de 4 a 8 miembros;

alcoxi se refiere al grupo -O-R, en el que R incluye alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo;

tioalcoxi se refiere a grupos -S-R, en los que R incluye alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo; y

alcoxicarbonilo se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R incluye alquilo $C_1$-$C_6$ o arilo o heteroarilo o alquilo $C_1$-$C_6$ arilo o alquilo $C_1$-$C_6$ heteroarilo, para ser usados como medicamento.

3. Un derivado sulfonilo de aminoácido según las reivindicaciones 1ª o 2ª, en el que n es 1.

4. Un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que $Ar^1$ y $Ar^2$ se eligen independientemente entre el grupo consistente en fenilo, tienilo, furilo o piridilo, siendo dichos restos opcionalmente sustituidos por al menos un alquilo $C_1$-$C_6$, alcoxi $C_1$-$C_6$, alquenilo $C_2$-$C_6$, alquinilo $C_2$-$C_6$, amino, acilamino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo $C_1$-$C_6$, arilo, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxi, nitro, aciloxi, sulfoxi, sulfonilo o tioalcoxi $C_1$-$C_6$.

5. Un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos uno de los grupos $R^3$ y/o $R^4$ se elige entre el grupo consistente en los siguientes restos de aminoácidos naturales: alanilo, arginilo, asparaginilo, aspartilo, cisteinilo, glutaminilo, glutamilo, glicilo, histidilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, prolilo, serilo, treonilo, triptofanilo, tirosilo o valilo.

6. Un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que $Ar^1$ es un grupo fenilo no sustituido o sustituido, X es O, $R^1$, $R^2$, $R^3$ y $R^4$ son hidrógeno, n es 1 y $Ar^2$ es tienilo.

7. Derivados sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que $R^6$ es un grupo piridilo no sustituido o sustituido.

8. Derivados sulfonilo de aminoácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en los que $R^5$ y $R^6$ tomados juntos podrían formar un grupo piperidino.

9. Derivados sulfonilo de aminoácido según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª o 8ª, en los que $Ar^1$ es 4-clotofenilo.

10. Un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que se elige entre el grupo siguiente:

4-cloro-N-({5-[({2-[(2-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]-2-oxoetil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

4-cloro-N-[(5-{[(2-{[2-({5-nitropiridin-2-il}amino)etil]amino}-2-oxoetil)amino]sulfonil}tien-2-il)metil]benzamida

4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]etil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

4-cloro-N-({5-[({2-oxo-2-[(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}etil)amino]etil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)benzamida

N-({5-[({2-[4-(1H-l,2,3-benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amino)sulfonil]tien-2-il}metil)-4-clorobenzamida

4-cloro-N-[(5-{[(2-oxo-2-{3-[(trifluorometil)sulfonil]anilino}etil)amino]sulfonil}tien-2-il)metil]benzamida.

11. El uso de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª, para la preparación de una composición farmacéutica para modular las rutas de la JNK (Jun cinasa).

12. El uso según la reivindicación 11ª para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con la expresión o la actividad anómalas de la JNK.

13. El uso según las reivindicaciones 11ª o 12ª para el tratamiento o la prevención de trastornos asociados con la expresión o la actividad anómalas de la JNK2 y/o 3.

14. El uso de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos neuronales.

15. El uso según la reivindicación 14ª, en el que el trastorno neuronal se elige entre el grupo consistente en epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedades retinianas, lesiones de la médula espinal y traumatismo craneal.

16. El uso de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades autoinmuniarias.

17. El uso según la reivindicación 16ª, en el que la enfermedad autoinmunitaria se elige entre el grupo consistente en esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis reumatoide, asma, choque septicémico y rechazo de trasplantes.

18. El uso de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer.

19. El uso según la reivindicación 18ª, en el que el cáncer se elige entre el grupo consistente en cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas.

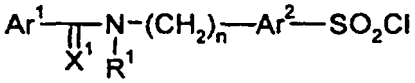
20. El uso de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

21. El uso según la reivindicación 20ª, en el que las enfermedades cardiovasculares se eligen entre el grupo consistente en ictus apoplético, arteriosclerosis, infarto de miocardio, o lesión miocárdica de reperfusión.

22. Una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 10ª y un vehículo, diluyente o excipiente del mismo, aceptable farmacéuticamente.

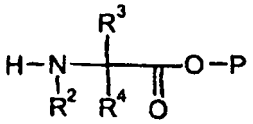
23. Un procedimiento para la preparación de un derivado sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, que comprende o que consiste en las etapas de:

a) preparar un compuesto de sulfonilo V,



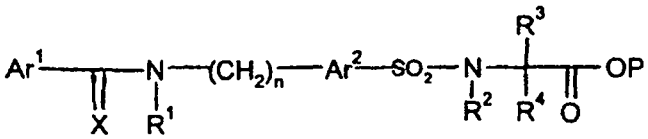
V

b) hacerlo reaccionar con el compuesto VIII de aminoácido protegido



VIII

llegando así a un compuesto



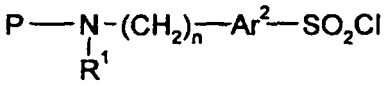
IX

c) dicho compuesto IX es sometido a una desprotección y finalmente

d) un acoplamiento.

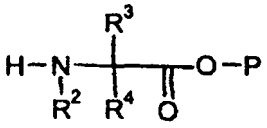
24. Un procedimiento para la preparación de los derivados sulfonilo de aminoácido según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 10ª, que comprende o que consiste en las etapas de:

a) preparar un compuesto de sulfonilo protegido VII,



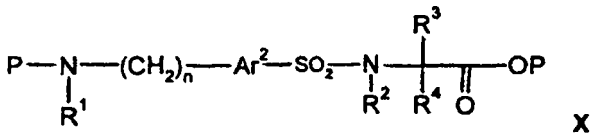
VII

b) hacerlo reaccionar con el compuesto VIII de aminoácido protegido



VIII

llegando así a un compuesto



X

e) seguido por una desprotección;

f) acoplamiento;

g) desprotección, y

h) acilación.