



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 113**

51 Int. Cl.:

**C07C 317/22** (2006.01) **C07C 317/14** (2006.01)  
**C07C 317/44** (2006.01) **C07D 215/36** (2006.01)  
**C07D 233/54** (2006.01) **C07D 295/10** (2006.01)  
**C07D 277/36** (2006.01) **C07D 277/54** (2006.01)  
**C07D 277/56** (2006.01) **C07D 333/34** (2006.01)  
**C07D 333/38** (2006.01) **C07D 417/04** (2006.01)  
**A61K 31/10** (2006.01) **A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05778401 .9**

96 Fecha de presentación : **14.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1735275**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54 Título: **Arilsulfonas y usos relacionados con las mismas.**

30 Prioridad: **14.04.2004 US 563251 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.01.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.01.2011**

73 Titular/es: **AMGEN Inc.**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es: **Fan, Pingchen;**  
**Yan, Xuele;**  
**Labelle, Marc;**  
**Goto, Hiroyuki;**  
**Rew, Yosup;**  
**Sun, Daqing;**  
**He, Xiao;**  
**Kakutani, Makoto;**  
**Powers, Jay, P. y**  
**Mcminn, Dustin, L.**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

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).

**ARILSULFONAS Y USOS RELACIONADOS CON LAS MISMAS****Descripción**

5           Esta invención se refiere generalmente a compuestos novedosos, composiciones, y a los compuestos y composiciones para uso en procedimientos para modular deshidrogenasas hidroxisteroides tales como 11 $\beta$ -HSD1, y para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a la modulación de deshidrogenasas hidroxisteroides tales como  
10   diabetes y obesidad. Los procedimientos comprenden la administración, a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona. Los compuestos de arilsulfona novedosos o las sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos se presentan en este documento.

15           Las deshidrogenasas hidroxisteroides (HSD) regulan la ocupación y la activación de receptores de hormonas esteroideas convirtiendo las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268:4113-4125.

          Existen numerosas clases de HSD. Las 11-beta-deshidrogenasas  
20   hidroxisteroides (11 $\beta$ -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (tales como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (tales como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11-beta-deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) se expresa en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otro tejido glucocorticoide y es una posible diana para  
25   terapia dirigida a numerosos trastornos que pueden mejorarse mediante la reducción de la acción glucocorticoide tales como diabetes, obesidad y disfunción cognitiva relacionada con la edad. Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142:1371-1376.

          Es muy conocido que los glucocorticoides desempeñan una función  
30   fundamental en el desarrollo de diabetes y que los glucocorticoides permiten el efecto de glucagón sobre el hígado. Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; y Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892. Además, se ha confirmado

bien que la 11 $\beta$ -HSD1 desempeña una función importante en la regulación del efecto local de glucocorticoides y de la producción de glucosa en el hígado. Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165:685-692. En Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80:3155-3159, se informó que la administración del  
5 inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 no específico carbenoxolona dio como resultado una mejora en la sensibilidad a la insulina hepática en seres humanos.

Además, el mecanismo de acción hipotético de las HSD en el tratamiento de diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las  
10 actividades de dos enzimas clave en la producción de glucosa hepática, fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se redujeron tras la administración de inhibidores de HSD. Además, se mostró que los niveles de glucosa en sangre y la producción de glucosa hepática se redujeron en ratones inactivados con 11 $\beta$ -HSD1. Los datos adicionales  
15 reunidos usando este modelo murino de genes inactivados también confirman que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 no producirá hipoglucemia ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa están regulados independientemente de glucocorticoides. Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929.

20 También se cree que las HSD desempeñan una función en la obesidad. La obesidad es un factor importante en síndrome X, además de la diabetes de tipo II (no dependiente de insulina), y parece que la grasa epiploica es de gran importancia en el desarrollo de estas dos enfermedades ya que la obesidad abdominal se ha ligado a intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia,  
25 hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome X (por ejemplo, tensión arterial elevada, disminución de los niveles de HDL y aumento de los niveles de VLDL). Montague y col., Diabetes 2000, 49:883-888, 2000. También se ha informado que la inhibición de las 11 $\beta$ -HSD en pre-adipocitos (células del estroma) dio como resultado una disminución de la tasa de diferenciación en  
30 adipocitos. Se predice que esto da como resultado una expansión disminuida (posiblemente reducción) del depósito de grasa epiploica que puede conducir a una disminución de la obesidad central. Bujalska y col., Lancet 1997, 349:1210-

1213.

Se espera que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en adipocitos maduros atenúe la secreción del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se informa en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:4097-4105. Además, se ha mostrado que existe una correlación entre la actividad de glucocorticoides y ciertos factores de riesgo cardiovasculares. Esto sugiere que una reducción de los efectos de glucocorticoides sería beneficiosa en el tratamiento o la prevención de ciertas enfermedades cardiovasculares. Walker y col., Hypertension 1998, 31:891-895; y Fraser y col., Hypertension 1999, 33:1364-1368.

Las HSD se han relacionado con el procedimiento de control del apetito y por tanto se cree que desempeñan una función adicional en trastornos relacionados con el peso. Se sabe que la adrenalectomía atenúa el efecto de ayunar para aumentar tanto la ingesta de alimentos como la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides desempeñan una función en la promoción de la ingesta de alimentos y que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro puede aumentar la saciedad, dando así como resultado una disminución de la ingesta de alimentos. Woods y col., Science 1998, 280:1378-1383.

Otro posible efecto terapéutico asociado a la modulación de HSD es el que está relacionado con diversos alimentos pancreáticos. Se ha informado que la inhibición de 11 $\beta$ HSD1 en células  $\beta$  pancreáticas murinas da como resultado un aumento de la secreción de insulina. Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275:34841-34844. Esto se deduce del descubrimiento precedente que se encontró que los glucocorticoides eran responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo*, Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11:555-560. Por tanto, se sugiere que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 proporcionaría otros efectos beneficiosos en el tratamiento de diabetes distintos de los efectos predichos sobre el hígado y la reducción de grasa.

La 11 $\beta$ -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y por tanto contribuye a neurotoxicidad. Rajan y col., Neuroscience 1996, 16:65-70; y Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18:49-99. Se sabe que el estrés y/o

los glucocorticoides influyen en la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394:787-790) y resultados sin publicar indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD no específico. Estos informes, además de los conocidos efectos de los glucocorticoides en el

5 cerebro, sugieren que la inhibición de HSD en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo contra la ansiedad y afecciones relacionadas. Tronche y col., Nature Genetics 1999, 23:99-103. La 11 $\beta$ -HSD1 reactiva la 11-DHC a corticosterona en células hipocámpicas y pueden potenciar la neurotoxicidad de cinasas, dando como resultado deficiencias en el aprendizaje relacionadas

10 con la edad. Por tanto, se cree que los inhibidores selectivos de 11 $\beta$ -HSD1 protegen del empeoramiento de la función hipocámpica con la edad. Yau y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98:4716-4721. Por tanto, se ha planteado como hipótesis que la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 en el cerebro humano protegería de efectos mediados por glucocorticoides perjudiciales sobre la función

15 neuronal tales como deterioro cognitivo, depresión y aumento del apetito.

Se cree que las HSD desempeñan una función en la inmunomodulación basándose en la percepción general de que los glucocorticoides suprimen el sistema inmunitario. Se sabe que es una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPA (hipotálamo-hipófiso-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin.

20 Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y que los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre respuestas mediadas por células y respuestas humorales. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede inducirse por estrés, está asociado a una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 puede dar como resultado el desplazamiento de la respuesta hacia una

25 reacción basada en célula. En ciertos estados de enfermedad tales como tuberculosis, lepra y psoriasis, la reacción inmunitaria está normalmente predispuesta hacia una respuesta humoral cuando una respuesta basada en células puede ser más apropiada. La inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 está siendo estudiada para usarse para dirigir una respuesta basada en células en estos

30 casos. Mason, Immunology Today 1991, 12:57-60. Entonces, se deduce que una utilidad alternativa de la inhibición 11 $\beta$ -HSD1 sería reforzar una respuesta inmunitaria temporal en asociación con inmunización para garantizar que se

obtuviera una respuesta basada en células.

Informes recientes sugieren que los niveles de receptores diana de glucocorticoides y de HSD están relacionados con los riesgos de desarrollar glaucoma. Stokes y col., Invest. Oftalmol. 2000, 41:1629-1638. Además, se  
5 informó de una relación entre la inhibición de  $11\beta$ -HSD1 y una reducción de la presión intraocular. Walker y col., póster P3-698 en la reunión de la sociedad endocrina de 12-15 de junio de 1999, San Diego. Se mostró que la administración del inhibidor de  $11\beta$ -HSD1 no específico, carbenoxolona, dio como resultado una reducción de la presión intraocular del 20% en pacientes  
10 normales. En el ojo, la  $11\beta$ -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, el epitelio no pigmentado de la córnea (el sitio de producción acuosa), el músculo ciliar y el esfínter y los músculos dilatadores del iris. A diferencia, la isoenzima lejana  $11\beta$ -deshidrogenasa hidroxiesteroide tipo 2 (" $11\beta$ -HSD2") se expresa altamente en el epitelio ciliar no pigmentado y  
15 el endotelio de la córnea. No se han encontrado HSD en la red trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se sugiere que la  $11\beta$ -HSD1 tiene una función en la producción acuosa.

Los glucocorticoides también desempeñan una función esencial en el desarrollo y la función esqueléticos, pero son perjudiciales para tal desarrollo y  
20 función cuando están presentes en exceso. La osteoporosis inducida por glucocorticoides se deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y la síntesis de colágeno, como se informa en Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162:371-379. Se ha informado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación de nódulos óseos pueden atenuarse  
25 mediante la administración de carbenoxolona, que es un inhibidor de la  $11\beta$ -HSD1 no específico. Bellows y col., Bone 1998, 23:119-125. Informes adicionales sugieren que la  $11\beta$ -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de glucocorticoide activo en osteoclastos, y por tanto, de aumentar la resorción ósea. Cooper y col., Bone 2000, 27:375-381. Estos datos  
30 sugieren que la inhibición de  $11\beta$ -HSD1 puede tener efectos beneficiosos contra la osteoporosis mediante uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Se sabe que los ácidos biliares inhiben la 11 $\beta$ -HSD2 y que tal inhibición da como resultado un desplazamiento en el equilibrio de cortisol/cortisona a favor del cortisol. Quattropani y col., J. Clin. Invest. Nov. 2001, 108:1299-305. Por tanto, se predice una reducción en la actividad hepática de la 11 $\beta$ -HSD2 para invertir el equilibrio de cortisol/cortisona para favorecer la cortisona, que  
5 podría proporcionar beneficio terapéutico en enfermedades tales como la hipertensión.

Las diversas isozimas de las 17-beta-deshidrogenasas hidroxiesteroides (17 $\beta$ -HSD) se unen a receptores de andrógenos o receptores de estrógenos y catalizan la interconversión de diversas hormonas sexuales que incluyen  
10 estradiol/estrón y testosterona/androstenediona. Hasta la fecha se han identificado seis isozimas en seres humanos y se expresan en diversos tejidos humanos que incluyen tejido del endometrio, tejido de mama, tejido de colon, y en los testículos. La 17-beta-deshidrogenasa hidroxiesteroide tipo 2 (17 $\beta$ -HSD2) se expresa en endometrio humano y se ha informado que su actividad  
15 está ligada a cáncer del cuello del útero. Kitawaki y col., J. Clin. Endocrin. Metab., 2000, 85: 3292-3296. La 17-beta-deshidrogenasa hidroxiesteroide tipo 3 (17 $\beta$ -HSD3) se expresa en los testículos y su modulación puede ser útil para el tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos.

Los andrógenos y los estrógenos son activos en sus configuraciones de 17 $\beta$ -hidroxi, mientras que sus derivados de 17-ceto no se unen a receptores de andrógenos y estrógenos y, por tanto, son inactivos. La conversión entre las formas activas e inactivas (estradiol/estrón y testosterona/androstenediona) de las hormonas sexuales está catalizada por miembros de la familia de las  
20 17 $\beta$ -HSD. La 17 $\beta$ -HSD1 cataliza la formación de estradiol en tejido de mama, que es importante para el crecimiento de tumores de mama malignos. Labrie y col., Mol. Cell. Endocrinol. 1991, 78:C113-C118. Se ha sugerido una función similar para la 17 $\beta$ -HSD4 en cáncer de colon. English y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84:2080-2085. La 17 $\beta$ -HSD3 se expresa casi exclusivamente en  
25 los testículos y convierte la androstenediona en testosterona. La deficiencia de esta enzima durante el desarrollo fetal conduce a pseudohermafroditismo masculino. Geissler y col., Nat. Genet. 1994, 7:34-39. Tanto la 17 $\beta$ -HSD3 como

las diversas isozimas de  $3\alpha$ -HSD participan en complejas rutas metabólicas que conducen a reorganizaciones de andrógenos entre formas inactivas y activas. Penning y col., Biochem. J. 2000, 351:67-77. Por tanto, la modulación de ciertas HSD puede tener efectos potencialmente beneficiosos en el  
5 tratamiento de trastornos relacionados con andrógenos y estrógenos.

Las 20-alfa-deshidrogenasas hidroxiesteroides ( $20\alpha$ -HSD) catalizan la interconversión de progestinas (tales como entre progesterona y  $20\alpha$ -hidroxiprogesterona). Otros sustratos para las  $20\alpha$ -HSD incluyen  $17\alpha$ -hidroxipregnenolona o  $17\alpha$ -hidroxiprogesterona, conduciendo a esteroides de  
10  $20\alpha$ -OH. Se han identificado varias isoformas de  $20\alpha$ -HSD y las  $20\alpha$ -HSD se expresan en diversos tejidos que incluyen la placenta, los ovarios, los testículos y tejidos adrenales. Peltoketo, y col., J. Mol. Endocrinol. 1999, 23:1-11.

Las 3-alfa-deshidrogenasas hidroxiesteroides ( $3\alpha$ -HSD) catalizan la interconversión de los andrógenos dihidrotestosterona (DHT) y  $5\alpha$ -androstano-  
15  $3\alpha,17\beta$ -diol y la interconversión de los andrógenos DHEA y androstenediona y, por tanto, desempeñan una función importante en el metabolismo de los andrógenos. Ge y col., Biology of Reproduction 1999, 60:855-860.

Las publicaciones internacionales nº WO 01/90090, WO 01/90091, WO 01/90092 y WO 03/044009 desvelan arilsulfonamidas y su uso como  
20 moduladores de  $11\beta$ -HSD1.

A pesar de la investigación previa hecha en el campo de la inhibición de HSD, sigue existiendo la necesidad de compuestos novedosos que sean potentes inhibidores de las diversas familias de HSD y eficaces para el tratamiento de afecciones mediadas por HSD tales como diabetes, obesidad,  
25 glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión, y otros.

### **BREVE RESUMEN DE LA INVENCION**

En resumen, la presente invención se refiere a compuestos novedosos, composiciones de los mismos y a los compuestos y composiciones para uso en  
30 procedimientos para modular la actividad de deshidrogenasas hidroxiesteroides (HSD) tales como  $11\beta$ -deshidrogenasas hidroxiesteroides,  $17\beta$ -deshidrogenasas hidroxiesteroides,  $20\alpha$ -deshidrogenasas hidroxiesteroides y

3 $\alpha$ -deshidrogenasas hidroxisteroides, que incluyen todas las isoformas de las mismas, incluyendo, pero sin limitarse a, 11 $\beta$ -deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 1 (denominada en lo sucesivo "11 $\beta$ -HSD1"), 11 $\beta$ -deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 2 (denominada en lo sucesivo "11 $\beta$ -HSD2") y 17 $\beta$ -  
5 deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 3 (denominada en lo sucesivo "17 $\beta$ -HSD3"). En una realización preferida, los componentes de la invención inhiben la actividad de HSD.

La presente invención también se refiere a compuestos y composiciones para uso en procedimientos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos  
10 asociados a la acción de deshidrogenasas hidroxisteroides que comprenden administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención engloba tanto inhibidores selectivos como no selectivos de deshidrogenasas  
15 hidroxisteroides.

Debe entenderse que los inhibidores selectivos y no selectivos de deshidrogenasas hidroxisteroides tienen cada uno beneficios en el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas a, por ejemplo, niveles de glucosa anormales o función hipotalámica. La invención también engloba inhibidores  
20 selectivos de HSD. Se contemplan dos tipos de selectividad, aquellos con respecto a la selectividad para HSD como una clase con respecto a otros tipos de receptores o dianas de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa, o aquellos que son selectivos para diversas HSD o isoformas específicas de las mismas en comparación con otras HSD o isoformas  
25 específicas de las mismas.

En una realización, los compuestos de arilsulfona pueden actuar de inhibidores de 11 $\beta$ -HSD selectivos o no selectivos. Los compuestos pueden inhibir la interconversión de 11-cetoesteroides inactivos con sus equivalentes de hidroxí activos. La presente invención proporciona compuestos y  
30 composiciones para uso en procedimientos mediante los que puede controlarse la conversión de la forma inactiva en la activa, y a efectos terapéuticos útiles que pueden obtenerse como resultado de tal control. Más específicamente,

pero no exclusivamente, la invención se refiere a la interconversión entre cortisona y cortisol en seres humanos.

En otra realización, los compuestos de arilsulfona son para uso como inhibidores de 11 $\beta$ -HSD *in vivo*.

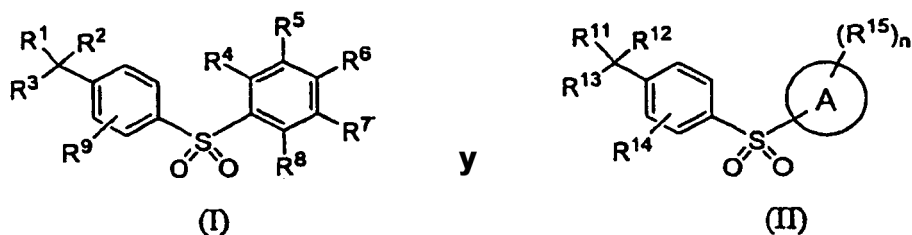
5        En otra realización, los compuestos de arilsulfona de la presente invención pueden ser activos por vía oral.

Los compuestos de arilsulfona también son útiles para la modulación de numerosas funciones metabólicas que incluyen, pero no se limitan a, una o más de: (i) regulación del metabolismo de hidratos de carbono, (ii) regulación  
10 del metabolismo de proteínas, (iii) regulación del metabolismo de lípidos, (iv) regulación del crecimiento y/o desarrollo normal, (v) influencia en la función cognitiva, (vi) resistencia al estrés y actividad mineralocorticoide.

Los compuestos de arilsulfona también pueden ser útiles para inhibir la gluconeogénesis hepática, y también pueden ser eficaces para aliviar los  
15 efectos de glucocorticoides endógenos en diabetes mellitus, obesidad (incluyendo obesidad centrípeta), pérdida neuronal y/o el deterioro cognitivo de la vejez. Se describe el uso de un inhibidor de HSD en procedimientos dirigidos a producir uno o más efectos terapéuticos en un paciente al que se administra el compuesto de arilsulfona, seleccionándose dichos efectos terapéuticos de  
20 inhibición de la gluconeogénesis hepática, un aumento en la sensibilidad a insulina en tejido adiposo y músculo, y la prevención de o la reducción de pérdida neuronal/deterioro cognitivo debido a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides o disfunción o lesión neural.

Se describen procedimientos para tratar una afección seleccionada del  
25 grupo que está constituido por: resistencia a insulina hepática, resistencia a insulina de tejido adiposo, resistencia a insulina de músculo, pérdida neuronal o disfunción debida a neurotoxicidad potenciada por glucocorticoides, y cualquier combinación de las afecciones anteriormente mencionadas, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad  
30 terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona.

Los compuestos de arilsulfona de la invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (I) y la fórmula (II):



o sales, solvatos, estereoisómeros o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ , A y el subíndice n son como se definen a continuación.

5  $R^1$  es un miembro seleccionado del grupo que está constituido por -OH, halógeno y haloalquilo ( $C_1$ - $C_8$ );

$R^2$  y  $R^3$  son miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por halógeno, alquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), alquenilo ( $C_2$ - $C_8$ ), alquinilo ( $C_2$ - $C_8$ ), alcoxi ( $C_1$ - $C_8$ ), haloalquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2$ - $C_8$ ) y cicloalquilo ( $C_3$ - $C_8$ ), en las que no más de dos de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son halógeno;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), alquenilo ( $C_2$ - $C_8$ ), alquinilo ( $C_2$ - $C_8$ ), haloalquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2$ - $C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3$ - $C_8$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3$ - $C_8$ )-alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), cicloalquil ( $C_3$ - $C_8$ )-alcoxi ( $C_1$ - $C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), arilalquilo ( $C_1$ - $C_6$ ), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R'', -X-SO<sub>2</sub>R'', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub> y -X-NR'C(O)R'; y opcionalmente dos de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y

cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), alquenilo ( $C_2$ - $C_8$ ), alquinilo ( $C_2$ - $C_8$ ), alcoxi ( $C_1$ - $C_8$ ), haloalquilo ( $C_1$ - $C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2$ - $C_8$ ), -C(O)R', -C(O)OR', -

NRC(O)OR", -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R", -SO<sub>2</sub>R", -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R';

en las que X es un grupo alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena ramificada o lineal;

5 cada aparición de R es independientemente H o un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R',, cuando se unen al mismo átomo  
10 de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o grupo heteroarilo;

cada aparición de R" es independientemente un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),  
15 hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>9</sup> es H o halógeno, con la condición de que el compuesto sea distinto de 2-{4-[4-(1-hidroxil-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-fenil}-propan-2-ol o 1-(1-cloro-1-metil-etil)-4-(fenilsulfonil)benceno.  
20

A es un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo, seleccionándose dichos heteroátomos del grupo que está constituido por O, S y N; en el que dicho anillo heterocíclico es aromático o no aromático.

25 El símbolo R<sup>11</sup> es un miembro seleccionado de -OH, halógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). Los símbolos R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan miembros independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en las que no más de dos de R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son halógeno.  
30 El símbolo R<sup>14</sup> representa H o halógeno.

El subíndice n es un número entero de 0 a 4; y cada R<sup>15</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>),

alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alcoxi ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-NR'C(O)OR''$ ,  $-OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-SO_2R''$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')_2$ ,  $NR'C(O)R'$ ,  $-X-C(O)R'$ ,  $-X-C(O)OR'$ ,  $-X-NR'C(O)OR''$ ,  $-X-OR''$ ,  $-X-OC(O)R'$ ,  $-X-C(O)N(R')_2$ ,  $-X-S(O)R''$ ,  $-X-SO_2R''$ ,  $-X-SO_2N(R')_2$ ,  $-X-N(R')_2$  y  $-X-NR'C(O)R'$ , y opcionalmente dos de  $R^{15}$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y en el que cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados del grupo que está constituido por halógeno,  $-CN$ ,  $NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-NR'C(O)OR''$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-SO_2R''$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $N(R')_2$  y  $-NR'C(O)R'$ ; y en las que X es un grupo alqueno ( $C_1-C_8$ ) de cadena ramificada o lineal.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de arilsulfona y un vehículo, soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de diabetes mellitus dependiente de insulina.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de resistencia a insulina.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de obesidad.

Un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) puede usarse en la

modulación de la producción de cortisol.

Un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) puede usarse en la modulación de la producción de glucosa hepática.

Un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) puede usarse en la  
5 modulación de la función hipotalámica.

Un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) puede usarse en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por deshidrogenasa hidroxisteroide.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona  
10 de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de la función de una deshidrogenasa hidroxisteroide en una célula.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de una deshidrogenasa hidroxisteroide.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de  
15 arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD1.

En todavía otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de la función de  $11\beta$ -  
20 HSD1 en una célula.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de  $11\beta$ -HSD1.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado  
25 por  $11\beta$ -HSD2.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de la función de  $11\beta$ -HSD2 en una célula.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona  
30 de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de  $11\beta$ -HSD2.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado

por 11 $\beta$ -HSD3.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de la función de 17 $\beta$ -HSD3 en una célula.

5        En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en la modulación de 17 $\beta$ -HSD3.

Estos y otros aspectos de esta invención serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada. Para este fin se citan ciertas patentes y otros documentos en este documento para exponer más específicamente  
10        diversos aspectos de esta invención.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usa en este documento, los términos tienen los siguientes  
15        significados:

El término “alquilo” como se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) pretende incluir, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo,  
20        pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “alquenilo” como se usa en este documento se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número  
25        indicado de átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos de un grupo alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, 1-butileno, 2-butileno, isobutileno, *sec*-butileno, 1-penteno, 2-penteno, isopenteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, isohexeno, 1-hepteno, 2-hepteno, 3-hepteno, isohepteno, 1-octeno, 2-octeno, 3-octeno, 4-octeno e isoocteno. Un  
30        grupo alquenilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “alquinilo” como se usa en este documento se refiere a un

hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono y al menos un enlace triple. Ejemplos de un grupo alquinilo ( $C_2-C_8$ ) incluyen, pero no se limitan a, acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 1-heptino, 2-heptino, 3-heptino, 1-octano, 2-octino, 3-octino y 4-octino. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo divalente (por ejemplo, un grupo alquilo unido a dos otros restos, normalmente como un grupo de enlace). Ejemplos de un alquileo ( $C_1-C_7$ ) incluyen  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$  y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , además de versiones ramificadas de los mismos. Un grupo alquileo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “alcoxi” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo  $-O-$  que tiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi ( $C_1-C_6$ ) incluye  $-O$ -metilo,  $-O$ -etilo,  $-O$ -propilo,  $-O$ -isopropilo,  $-O$ -butilo,  $-O$ -sec-butilo,  $-O$ -*terc*-butilo,  $-O$ -pentilo,  $-O$ -isopentilo,  $-O$ -neopentilo,  $-O$ -hexilo,  $-O$ -isohexilo y  $-O$ -neohexilo.

El término “aminoalquilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo (normalmente uno a seis átomos de carbono) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo  $C_1-C_6$  está sustituido con una amina de fórmula  $-N(R^a)_2$  en la que cada aparición de  $R^a$  es independientemente  $-H$  o alquilo ( $C_1-C_6$ ). Ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero no se limitan a,  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ , *t*-butilaminometilo, isopropilaminometilo y similares.

El término “arilo” como se usa en este documento se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 6 a 14 miembros. Ejemplos de un grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “cicloalquilo” como se usa en este documento se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburos saturados o insaturados no aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 3 a 14 miembros. En esta clase están  
 5 incluidos grupos cicloalquilo que están fusionados a un anillo de benceno. Grupos cicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, 1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctilo,  
 10 ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, 1,3,5-ciclooctatrienilo, decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, octahidroindeno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, dodecahidroheptaleno, decahidroheptaleno,  
 15 octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

El término “halo” como se usa en este documento se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

20 El término “haloalquilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se sustituye con un átomo de halógeno, que puede ser igual o diferente. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y  
 25 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término “heteroarilo” como se usa en este documento se refiere a un anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos,  
 30 bicíclicos y tricíclicos. Heteroarilos representativos son triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo,

benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, pirimidilo, oxetanilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, tietanilo y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más  
5 sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

Como se usa en este documento, el término “heteroátomo” pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

Como se usa en este documento, el término “heterociclo” o “heterocicloalquilo” como se usa en este documento se refiere a sistemas de  
10 anillo de 5 a 14 miembros que están o saturados, insaturados, o son aromáticos, y que contienen de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo sistemas de  
15 anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillo bicíclicos y tricíclicos pueden englobar un heterociclo o heteroarilo fusionado a un anillo de benceno. El heterociclo puede unirse mediante cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos incluyen heteroarilos como se definen anteriormente. Ejemplos representativos de heterociclos incluyen, pero no se  
20 limitan a, aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, triazolilo, tetrazolilo, azirinilo, diaziridinilo, diazirinilo, oxaziridinilo, azetidínilo, azetidínonilo, oxetanilo, tietanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, oxazinilo, tiazinilo, diazinilo, triazinilo, tetrazinilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, furanilo, furazanilo, piridinilo, oxazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, tiofenilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, isoindolilo, indazolilo,  
25 benzodiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, purinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo y quinazolinilo. Un grupo heterociclo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en este documento más adelante.

30 El término “hidroxialquilo” como se usa en este documento se refiere a un grupo alquilo que tiene el número indicado de átomos de carbono en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituye con un

grupo -OH. Ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y versiones ramificadas de los mismos.

5 Los sustituyentes para los radicales alquilo (además de aquellos grupos denominados en lo sucesivo alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) puede ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R',  
 10 -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que oscila de cero a tres, siendo particularmente preferidos aquellos grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin  
 15 sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tioalcoxi sin sustituir y arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir. Si R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -  
 20 NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. Normalmente, un grupo alquilo o heteroalquilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes. Más preferentemente, un radical alquilo o heteroalquilo estará sin sustituir o monosustituido. Lo más preferentemente, un radical alquilo o heteroalquilo  
 25 estará sin sustituir. De la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

Los sustituyentes preferidos para los radicales alquilo y heteroalquilo se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -  
 30 C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en las que R', R'' y R''' son como se definen anteriormente. Los sustituyentes

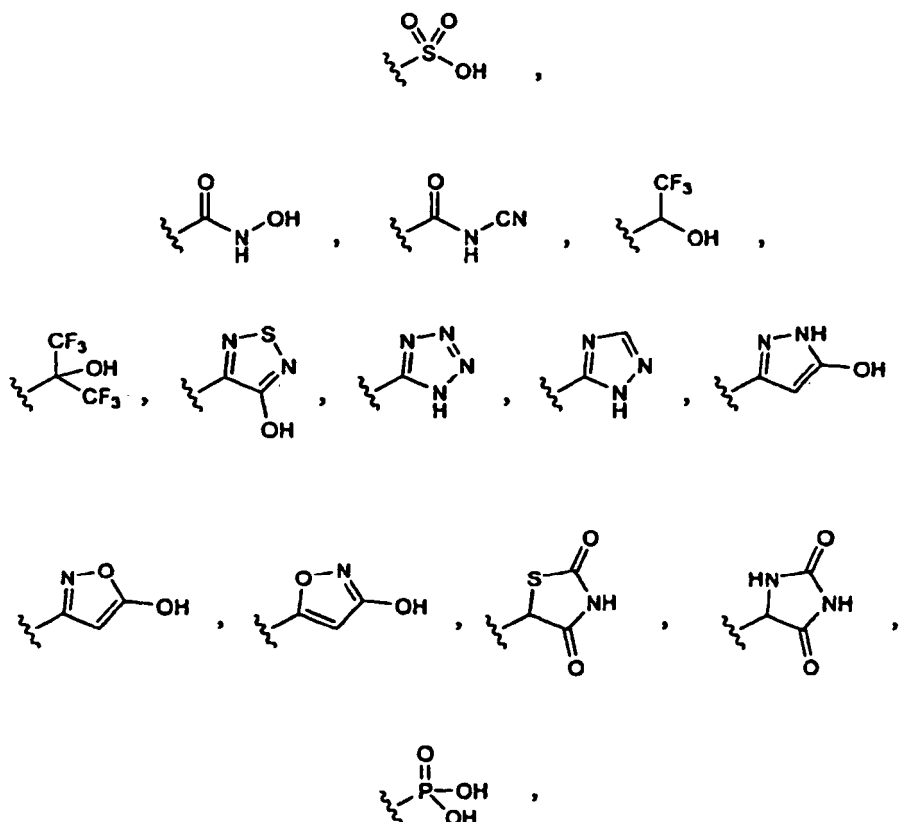
adicionalmente preferidos se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -halógeno, -OC(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R' -CN y -NO<sub>2</sub>.

Similarmente, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en las que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir y ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir. Normalmente, un grupo arilo o heteroarilo tendrá de cero a tres sustituyentes, siendo preferidos en la presente invención aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes. En una realización de la invención, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir o monosustituido. En otra realización, un grupo arilo o heteroarilo estará sin sustituir.

Los sustituyentes preferidos para grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en las que R' y R'' son como se definen anteriormente. Los sustituyentes adicionalmente preferidos se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -NR''C(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U- en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -A-

- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B- en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Alternativamente, dos de los
- 5 sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)<sub>2</sub>NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sin sustituir.
- 10 Debe entenderse que el sustituyente -CO<sub>2</sub>H, como se usa en este documento puede estar opcionalmente sustituido con sustituciones bioisostéricas tales como:



- 15 y similares. Véase, por ejemplo, The Practice of Medicinal Chemistry; Wermuth, C.G., Ed.; Academic Press: New York, 1996; pág. 203.

El compuesto de arilsulfona también puede existir en diversas formas isoméricas que incluyen isómeros de configuración, geométricos y

conformacionales, además de existir en diversas formas tautómeras, particularmente aquellas que se diferencian en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Como se usa en este documento, el término “isómero” pretende englobar todas las formas isoméricas de un compuesto de arilsulfona, incluyendo formas tautómeras del compuesto.

Ciertos compuestos de arilsulfona pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diaestereoméricas. Un compuesto de arilsulfona puede estar en forma de un isómero óptico o un diaestereómero. Por consiguiente, la invención engloba compuestos de arilsulfona y sus usos como se describen en este documento en forma de sus isómeros ópticos, diaestereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los compuestos de arilsulfona pueden obtenerse por técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho en movimiento simulado o mediante separación química de estereoisómeros mediante el empleo de agentes de resolución ópticamente activos.

Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término “estereoisómero” significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diaestereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferentemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferentemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferentemente más de aproximadamente el 97% en

peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Debe observarse que si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura prevalece la estructura representada. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura con, por ejemplo, líneas gruesas o de puntos, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que engloba todos los estereoisómeros de la misma.

Un compuesto de arilsulfona puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la estructura, el término “sal farmacéuticamente aceptable” como se usa en este documento se refiere a una sal de ácido o base orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable de un compuesto de arilsulfona. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales alcalinotérreas, sales de amonio, sales solubles en agua e insolubles en agua tales como las sales acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietyoduro y valerato. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contraiones. Por tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Como se usa en este documento, el término “forma aislada y purificada” significa que cuando se aísla (por ejemplo, de otros componentes de una mezcla de reacción química orgánica sintética), el aislado contiene al menos el 30%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 50%, al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o al menos el 98% de un compuesto de arilsulfona en peso del aislado. En una realización, el aislado contiene al menos el 95% de un compuesto de arilsulfona en peso del aislado.

Como se usa en este documento, el término “profármaco” significa un derivado de un compuesto que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otra forma bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de arilsulfona. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de arilsulfona que incluyen grupos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables (por ejemplo, monofosfato, difosfato o trifosfato). Preferentemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos pueden prepararse normalmente usando procedimientos muy conocidos tales como aquellos descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers GmbH).

Como se usa en este documento, los términos “tratar”, “tratando” y “tratamiento” se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad o síntomas asociados a una enfermedad. En ciertas realizaciones, tales términos se refieren a minimizar la propagación o el empeoramiento de la enfermedad resultante de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con una enfermedad tal.

Como se usa en este documento, los términos “prevenir”, “previniendo” y “prevención” se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de la enfermedad en un paciente resultante de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

5 El término “cantidad eficaz” como se usa en este documento se refiere a una cantidad de un compuesto de arilsulfona u otro principio activo suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o para retrasar o minimizar los síntomas asociados a una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente eficaz  
10 con respecto a un compuesto de arilsulfona significa la cantidad de agente terapéutico solo, o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad. Usado a propósito de un compuesto de arilsulfona, el término puede englobar una cantidad que mejora la terapia total, reduce o evita síntomas o causas de  
15 enfermedad, o potencia la eficacia terapéutica de o sinergiza con otro agente terapéutico.

Como se usa en este documento, “síndrome X” se refiere a una colección de anomalías que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL pequeñas  
20 y densas e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y disminución de los niveles de colesterol HDL. El síndrome X pretende incluir adicionalmente síndrome metabólico.

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad  
25 de, por ejemplo,  $11\beta$ -HSD1. “Modulación” como se usa en este documento en sus diversas formas pretende englobar inhibición, antagonismo, antagonismo parcial, activación, agonismo y/o agonismo parcial de la actividad asociada a  $11\beta$ -HSD1. Los inhibidores de  $11\beta$ -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan parcialmente o totalmente el bloqueo, disminuyen, previenen,  
30 retrasan la activación, inactivan, insensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales. Los activadores de  $11\beta$ -HSD1 son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan,

potencian la activación, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales. La capacidad de un compuesto para modular 11 $\beta$ -HSD1 puede demostrarse en un ensayo enzimático o un ensayo basado en células. Por ejemplo, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD1 puede disminuir los niveles de cortisol en un paciente y/o aumentar los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la conversión de cortisona en cortisol. Alternativamente, la inhibición de 11 $\beta$ -HSD2 puede aumentar los niveles de cortisol en un paciente y/o disminuir los niveles de cortisona en un paciente bloqueando la conversión de cortisol en cortisona.

Un “paciente” incluye un animal (por ejemplo, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavo, codorniz, gato, perro, ratón, rata, conejo o cobaya), en una realización un mamífero tal como un no primate y un primate (por ejemplo, mono y ser humano), y en otra realización un ser humano. En una realización preferida, un paciente es un ser humano. En realizaciones específicas, el paciente es un bebé humano, niño, adolescente o adulto.

El término “HSD” como se usa en este documento se refiere en general a enzimas deshidrogenasas hidroxisteroides que incluyen, pero no se limitan a, 11-beta-deshidrogenasas hidroxisteroides (11 $\beta$ -HSD), 17-beta-deshidrogenasas hidroxisteroides (17 $\beta$ -HSD), 20-alfa-deshidrogenasas hidroxisteroides (20 $\alpha$ -HSD), 3-alfa-deshidrogenasas hidroxisteroides (3 $\alpha$ -HSD), y todas las isoformas de las mismas.

El término “11 $\beta$ -HSD1” como se usa en este documento se refiere a la enzima 11-beta-deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 1, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 $\beta$ -HSD1 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 $\beta$ -HSD1 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más delecciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 11 $\beta$ -HSD1). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 $\beta$ -HSD1 es preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 80% a una 11 $\beta$ -HSD1 nativa, más preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 95%.

El término “11 $\beta$ -HSD2” como se usa en este documento se refiere a la enzima 11-beta-deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 2, variante o isoforma de la misma. Las variantes de 11 $\beta$ -HSD2 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 11 $\beta$ -HSD2 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más  
5 deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 11 $\beta$ -HSD2). La secuencia de aminoácidos de una variante de 11 $\beta$ -HSD2 es preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 80% a una 11 $\beta$ -HSD2 nativa, más preferentemente idéntica al menos  
10 aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 95% (véase Bart y col., J. Med Chem., 2002, 45:3813-3815).

El término “17 $\beta$ -HSD3” como se usa en este documento se refiere a la enzima 17-beta-deshidrogenasa hidroxisteroide tipo 3, variante o isoforma de  
15 la misma. Las variantes de 17 $\beta$ -HSD3 incluyen proteínas sustancialmente homólogas a 17 $\beta$ -HSD3 nativa, es decir, proteínas que tienen una o más deleciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos que se producen naturalmente o no naturalmente (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de 17 $\beta$ -HSD3). La secuencia de aminoácidos de una variante de  
20 17 $\beta$ -HSD3 es preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 80% a una 17 $\beta$ -HSD3 nativa, más preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 90%, y lo más preferentemente idéntica al menos aproximadamente el 95%.

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno  
25 sensible a HSD” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de una enzima deshidrogenasa hidroxisteroide (HSD). Respuestas favorables a la modulación de HSD incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de  
30 la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a HSD puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de HSD. Una afección o

trastorno sensible a HSD puede estar asociado a actividad de HSD inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de HSD (por ejemplo, un inhibidor de HSD produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de HSD inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de HSD en células que normalmente no expresan HSD, disminución de la expresión de HSD o aumento de la expresión de HSD. Una afección o trastorno sensible a HSD puede incluir afección o trastorno mediado por cualquier HSD o isoforma de la misma.

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno sensible a 11 $\beta$ -HSD1” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 $\beta$ -HSD1. Respuestas favorables a la modulación de 11 $\beta$ -HSD1 incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a 11 $\beta$ -HSD1 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de 11 $\beta$ -HSD1. Una afección o trastorno sensible a 11 $\beta$ -HSD1 puede estar asociado a actividad de 11 $\beta$ -HSD1 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 11 $\beta$ -HSD1 (por ejemplo, un inhibidor de 11 $\beta$ -HSD1 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 11 $\beta$ -HSD1 inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1 en células que normalmente no expresan 11 $\beta$ -HSD1, disminución de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1 o aumento de la expresión de 11 $\beta$ -HSD1. Una afección o trastorno sensible a 11 $\beta$ -HSD1 puede incluir una afección o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD1.

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno sensible a 11 $\beta$ -HSD2” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 11 $\beta$ -

HSD2. Respuestas favorables a la modulación de 11 $\beta$ -HSD2 incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

- 5 Una afección o enfermedad sensible a 11 $\beta$ -HSD2 puede ser completa o parcialmente sensible a la modulación de 11 $\beta$ -HSD2. Una afección o trastorno sensible a 11 $\beta$ -HSD2 puede estar asociado a actividad de 11 $\beta$ -HSD2 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 11 $\beta$ -HSD2 (por
- 10 ejemplo, un inhibidor de 11 $\beta$ -HSDs2 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

- Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno sensible a 17 $\beta$ -HSD3” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno que responde favorablemente a la modulación de la actividad de 17 $\beta$ -
- 15 HSD3. Respuestas favorables a la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 incluyen alivio o abrogación de la enfermedad y/o sus síntomas asociados, inhibición de la enfermedad, es decir, interrupción o reducción del desarrollo de la enfermedad, o sus síntomas clínicos, y regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos. Una afección o enfermedad sensible a 17 $\beta$ -HSD3 puede ser completa o
- 20 parcialmente sensible a la modulación de 17 $\beta$ -HSD3. Una afección o trastorno sensible a 17 $\beta$ -HSD3 puede estar asociado a actividad de 17 $\beta$ -HSD3 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, y al menos parcialmente sensible a o afectada por la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 (por ejemplo, un inhibidor de 17 $\beta$ -HSD3 produce alguna mejora en el bienestar del
- 25 paciente en al menos algunos pacientes). La actividad funcional de 17 $\beta$ -HSD3 inapropiada puede producirse como resultado de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3 en células que normalmente no expresan 17 $\beta$ -HSD3, disminución de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3 o aumento de la expresión de 17 $\beta$ -HSD3. Una afección o trastorno sensible a 17 $\beta$ -HSD3 puede incluir una afección o trastorno mediado
- 30 por 11 $\beta$ -HSD3.

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno mediado por HSD” y términos relacionados se refieren a una afección o

trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de una deshidrogenasa hidroxisteroide (HSD). Una afección o trastorno mediado por HSD puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad de HSD inapropiada. Sin embargo, una afección o

5 trastorno mediado por HSD es uno en el que la modulación de una HSD produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de HSD produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno

10 mediado por  $11\beta$ -HSD1” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de  $11\beta$ -HSD1. Una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD1 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de  $11\beta$ -HSD1. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD1

15 es uno en el que la modulación de  $11\beta$ -HSD1 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de  $11\beta$ -HSD produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno

20 mediado por  $11\beta$ -HSD2” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de  $11\beta$ -HSD2. Una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD2 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de  $11\beta$ -HSD2. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD2

25 es uno en el que la modulación de  $11\beta$ -HSD2 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de  $11\beta$ -HSD2 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Como se usa en este documento, el término “afección o trastorno

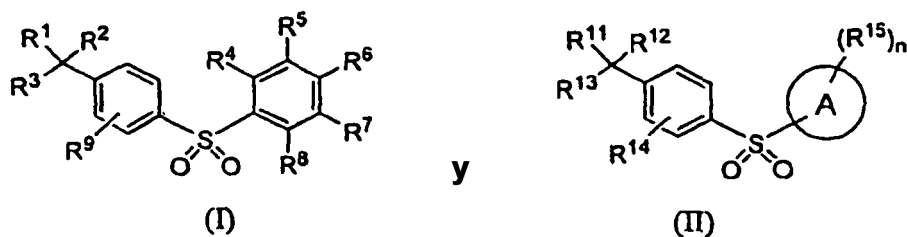
30 mediado por  $11\beta$ -HSD3” y términos relacionados se refieren a una afección o trastorno caracterizado por actividad inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal, de  $17\beta$ -HSD3. Una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -

HSD3 puede caracterizarse completa o parcialmente por actividad inapropiada de 17 $\beta$ -HSD3. Sin embargo, una afección o trastorno mediado por 11 $\beta$ -HSD3 es uno en el que la modulación de 17 $\beta$ -HSD3 produce algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (por ejemplo, un inhibidor de 17 $\beta$ -HSD3 produce alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

Las siguientes abreviaturas se usan en este documento y tienen las definiciones indicadas: ATP es adenosina trifosfato; t-BuOH es alcohol *terc*-butílico; CHO es ovario de hámster chino; peryodinano de Dess-Martin es 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzoyodioxol-3(1*H*)-ona; DIBAL-H es hidruro de diisobutilaluminio; DMEM es medio de Eagle modificado por Dulbecco; DMF es N,N-dimetilformamida; Et<sub>3</sub>N es trietilamina; Et<sub>4</sub>NCN es cianuro de tetraetilamonio; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es etanol; LAH es hidruro de litio y aluminio; LDA es diisopropilamida de litio; LiAl(O<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub>H es tri-*terc*-butoxialuminohidruro de litio; MeOH es metanol; EM es espectrometría de masas; MsCl es cloruro de metanosulfonilo; NaBH<sub>4</sub> es borohidruro de sodio; RMN es resonancia magnética nuclear; PBS es solución salina tamponada con fosfato; SPA es ensayo de centelleo por proximidad; TBS es *terc*-butildimetilsililo; TBSCl es cloruro de *terc*-butildimetilsililo; THF es tetrahidrofurano; TMS es trimetilsililo.

### Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y (II), además de sus sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, denominados colectivamente en lo sucesivo “Los compuestos de arilsulfona”.



Volviendo primero a la fórmula (I), el símbolo R<sup>1</sup> representa un miembro seleccionado de -OH, halógeno y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>). Los símbolos R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son

miembros independientemente seleccionados de halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en las que no más de dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son halógeno.

5 Los símbolos R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados de H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R'', -X-SO<sub>2</sub>R'', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub> y -X-NR'C(O)R'; y opcionalmente dos de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'; y en las que X es un grupo alquilenos (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena ramificada o lineal.

25 Para los sustituyentes anteriores, cada aparición de R' es independientemente H o un miembro sin sustituir seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R', cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o

grupo heteroarilo; y cada aparición de R" es independientemente un miembro sin sustituir seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El símbolo R<sup>9</sup> es H o halógeno, con la condición de que el compuesto sea distinto de 2-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-fenil}-propan-2-ol o 1-(1-cloro-1-metiletil)-4-(fenilsulfonil)benceno.

En un grupo de realizaciones preferidas, R<sup>1</sup> es -OH; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Todavía adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>1</sup> es -OH; R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>3</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Incluso adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>1</sup> es -OH; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> es -CF<sub>3</sub>. Dentro de este último grupo de realizaciones preferidas, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros preferentemente e independientemente seleccionados de H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'.

En un grupo relacionado de realizaciones, R<sup>1</sup> es -OH; R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>3</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados de H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'' -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'. Todavía adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados de H, halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>),

alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OR''$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-SO_2R''$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')_2$  y  $-NR'C(O)R'$ .

- 5           Dentro de los grupos de realizaciones que se acaban de proporcionar, tres o cuatro de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son preferentemente H. Es decir, el anillo de fenilo que lleva  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es preferentemente un anillo de fenilo mono o disustituido.

- 10           En realizaciones relacionadas con las anteriores,  $R^9$  es preferentemente flúor o cloro.

- 15           En otro grupo adicional de realizaciones dentro de la fórmula (I), dos de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, preferentemente un anillo de benceno, piridina, imidazol, tiazol u oxazol condensado. Todavía adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que  $R^7$  y  $R^8$  se combinan para formar un anillo de benceno o piridina condensado.

- 20           En un conjunto relacionado de realizaciones,  $R^1$  es flúor; y  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente de alquilo ( $C_1-C_4$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_4$ ). Aquí, realizaciones preferidas son las mismas que las proporcionadas anteriormente cuando  $R^1$  es  $-OH$ .

- 25           Volviendo a continuación a la fórmula (II), la letra A con un círculo representa un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos como miembros de anillo, seleccionándose dichos heteroátomos de O, S y N; en el que el anillo heterocíclico es aromático o no aromático. El símbolo  $R^{11}$  es un miembro seleccionado de  $-OH$ , halógeno, alcoxi ( $C_1-C_8$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_8$ ). Los símbolos  $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan miembros independientemente seleccionados de halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), en la que no más de dos de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son halógeno. El símbolo  $R^{14}$  representa H o halógeno.
- 30

El subíndice n es un número entero de 0 a 4; y cada R<sup>15</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R'', -X-SO<sub>2</sub>R'', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub> y -X-NR'C(O)R'; y opcionalmente dos de R<sup>15</sup>, cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y en el que cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'; y en las que X es un grupo alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena ramificada o lineal.

En cada uno de los sustituyentes anteriores, cada aparición de R (como con la fórmula (I)) es independientemente H o un miembro sin sustituir seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R', cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o grupo heteroarilo.

Similarmente, cada aparición de R'' (como con sustituyentes para la fórmula (I)) es independientemente un miembro sin sustituir seleccionado de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En realizaciones preferidas de fórmula (II), el anillo A se selecciona de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, triazol, tiazol, oxazol, pirazol y  
5 tiofeno, más preferentemente piridina, pirimidina, pirazina y piridazina.

En un grupo de realizaciones preferidas, R<sup>11</sup> es -OH; y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Todavía adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>11</sup> es -OH; R<sup>12</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>13</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Incluso  
10 adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>11</sup> es -OH; R<sup>12</sup> es -CH<sub>3</sub>; y R<sup>13</sup> es -CF<sub>3</sub>. En una realización, R<sup>11</sup> es flúor; y R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En otras realizaciones preferidas, n es 0 a 2 y cada R<sup>15</sup>, cuando está  
15 presente, se selecciona independientemente del grupo que está constituido por halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -  
20 NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'.

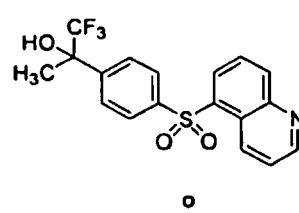
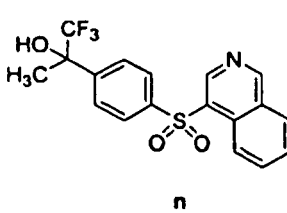
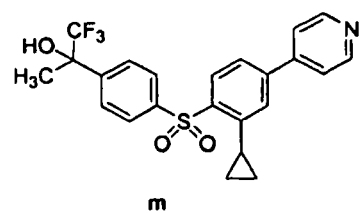
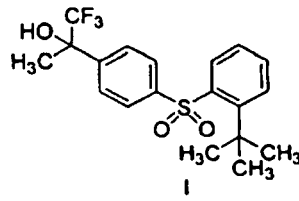
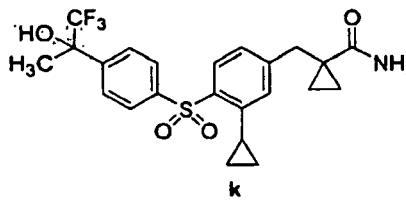
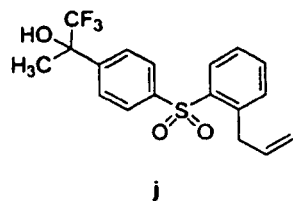
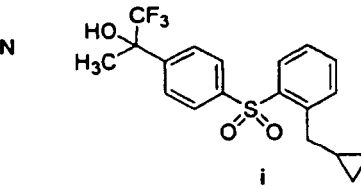
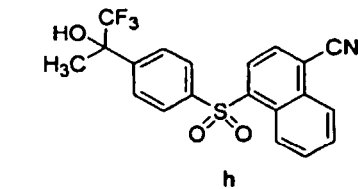
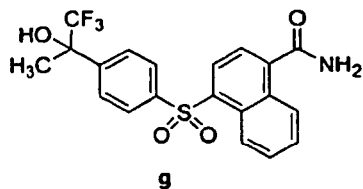
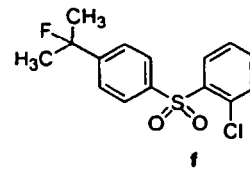
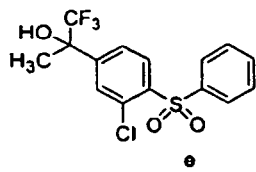
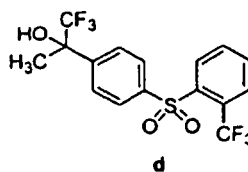
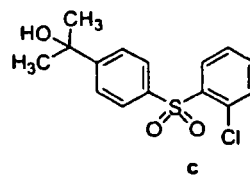
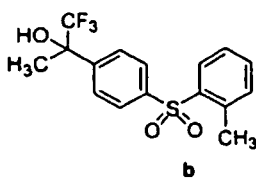
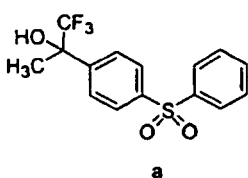
Todavía adicionalmente se prefieren aquellas realizaciones en las que R<sup>11</sup> es -OH; R<sup>12</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); R<sup>13</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); n es 0, 1 ó 2 y cada R<sup>15</sup>, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo  
25 que está constituido por halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -  
30 NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'.

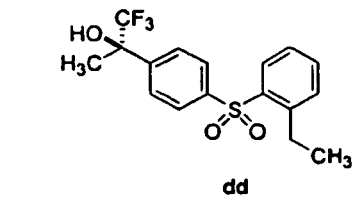
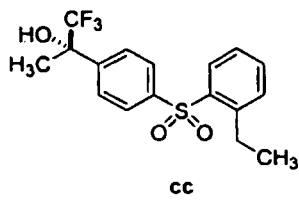
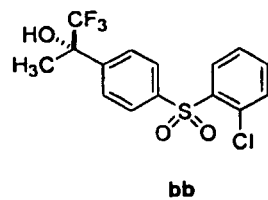
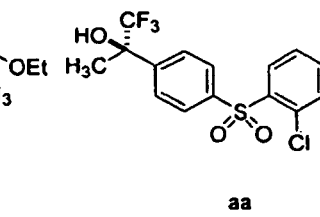
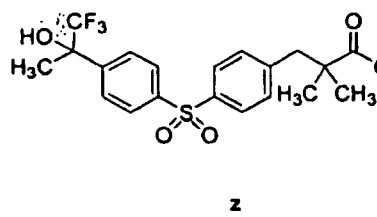
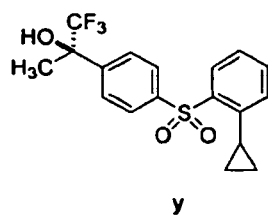
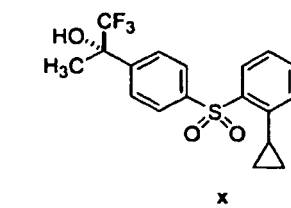
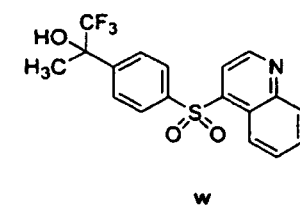
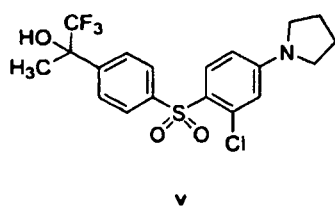
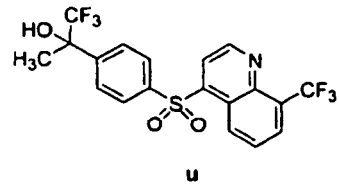
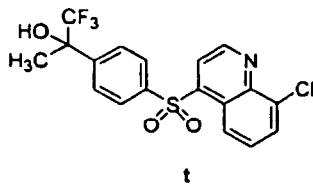
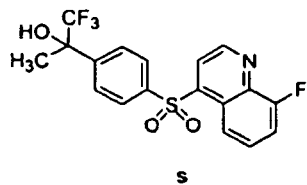
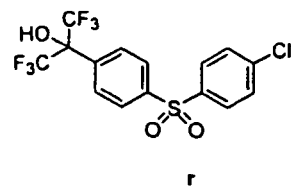
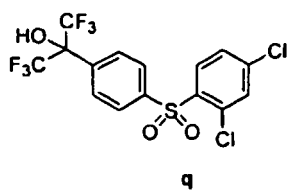
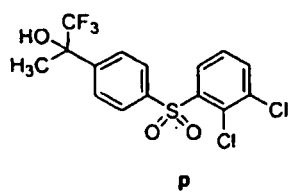
Los compuestos de arilsulfona pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas y diaestereoméricas. Esta

invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de arilsulfona, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas que pueden emplearlos o contenerlos y a los compuestos y composiciones para uso en un procedimiento de tratamiento.

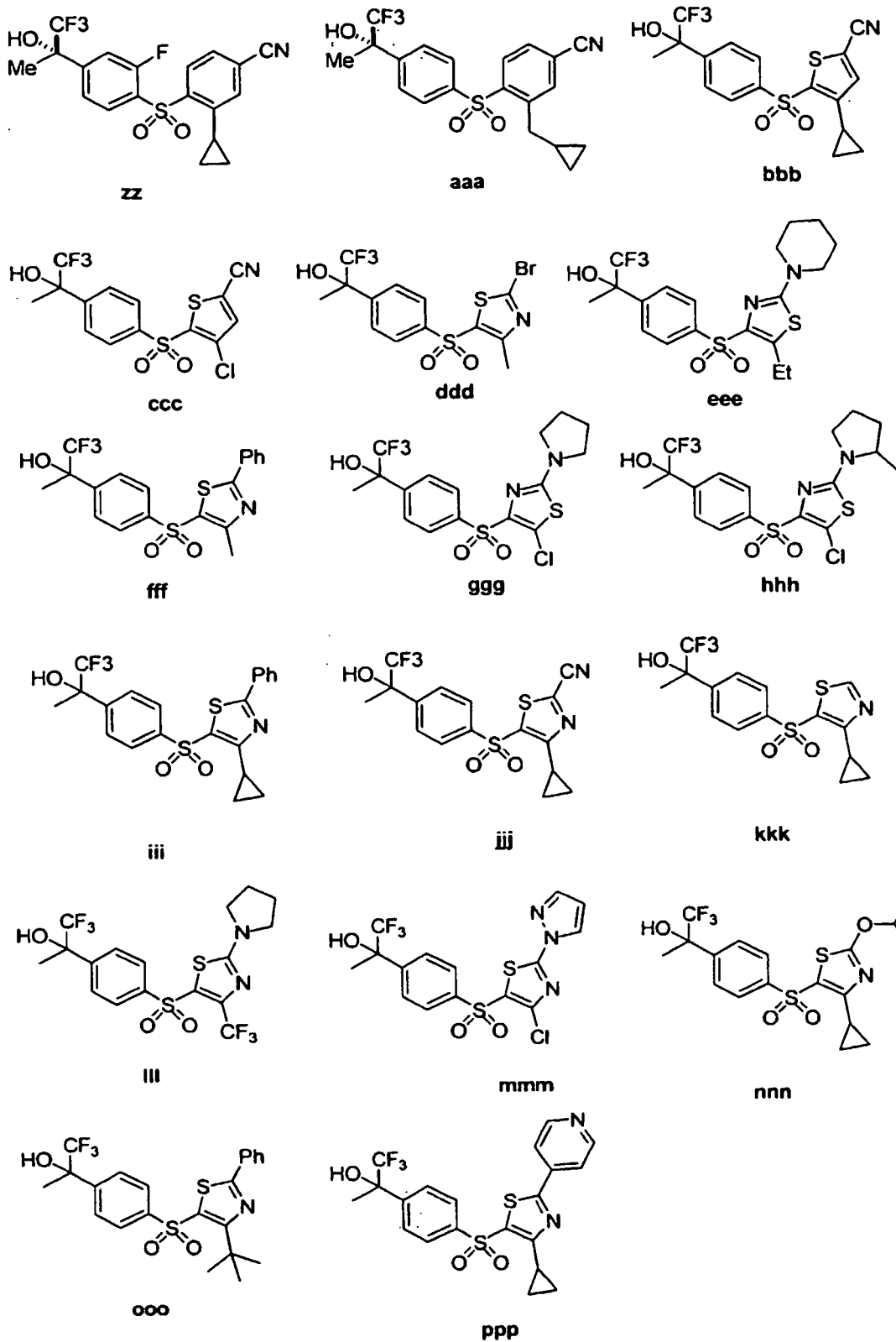
- 5 Debe observarse que están englobados racematos, mezclas racémicas y estereoisómeros, particularmente mezclas diaestereoméricas o compuestos diaestereoméricamente puros y enantiómeros o compuestos enantioméricamente puros de los anteriores.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención se  
10 seleccionan de los compuestos **a** a **ppp**:









La presente invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) y un vehículo, soporte, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además compuestos de arilsulfona de fórmula (I) que están en forma aislada y purificada.

La invención proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o  
5 (II) para uso en un procedimiento para tratar diabetes.

La invención también proporciona un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar obesidad.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o  
10 trastorno mediado por HSD.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD1.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de  
15 fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD2.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno mediado por  $11\beta$ -HSD3.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de  
20 fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno sensible a HSD.

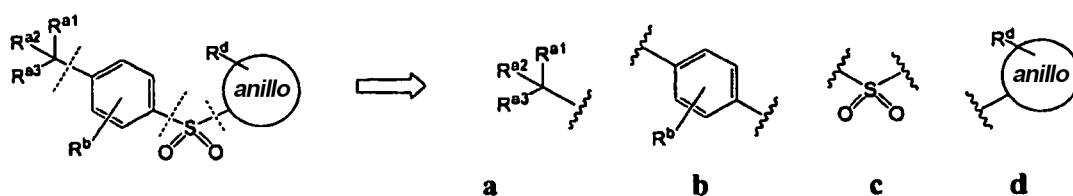
La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o  
25 trastorno sensible a  $11\beta$ -HSD1.

La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno sensible a  $11\beta$ -HSD2.

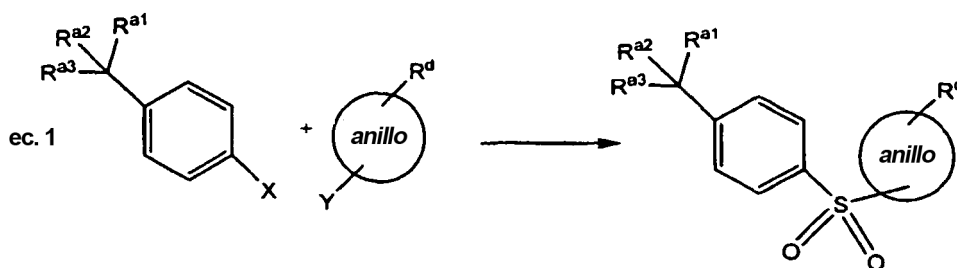
La invención proporciona además un compuesto de arilsulfona de  
30 fórmula (I) o (II) para uso en un procedimiento para tratar una afección o trastorno sensible a  $17\beta$ -HSD3.

**Preparación de los compuestos de arilsulfona de fórmula I o fórmula II**

Aquellos expertos en la materia reconocerán que hay una variedad de procedimientos disponibles para sintetizar las moléculas representadas en las reivindicaciones. En general, los procedimientos útiles para sintetizar los compuestos representados en las reivindicaciones están constituidos por tres partes que pueden hacerse en cualquier orden: formación de una diaril o aril-heteroarilsulfona, instalación de un grupo  $-\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$  e instalación o modificación de grupos funcionales adjuntos al (a los) anillos de arilo o heteroarilo. La desconexión retrosintética de los compuestos de la invención en fragmentos **a-d** útiles para la construcción de los compuestos se muestra a continuación:

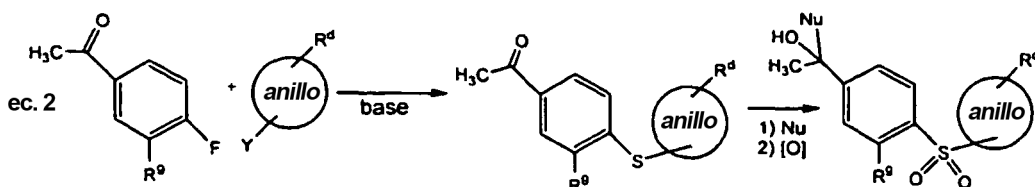


En los procedimientos descritos a continuación, el "anillo" puede ser fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{\text{d}}$ , por ejemplo, los restos definidos para  $\text{R}^4$ - $\text{R}^8$ ) tales como en la fórmula (I) o un grupo heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^{\text{d}}$ , por ejemplo, los restos definidos para  $\text{R}^{15}$ ) tales como se muestran en la fórmula (II). Para brevedad y claridad, sólo un único anillo se muestra con el grupo  $\text{R}^{\text{d}}$ . Se prefieren varios procedimientos para la preparación de los compuestos reivindicados (Ec. 1-3). La Ecuación 1 ilustra un procedimiento de formación del enlace sulfona. X y Y puede elegirse de dos conjuntos complementarios de sustituyentes, en los que uno de X o Y es un grupo o átomo desplazable tal como F, Cl, Br, I, OTf o  $\text{OSO}_2\text{R}$  y el otro es un grupo o átomo que puede usarse para desplazar el grupo anteriormente mencionado, por ejemplo, SH,  $\text{SO}_2\text{M}$  (en la que M significa un metal).



El acoplamiento mencionado en la Ec. 1 puede ayudarse usando bases orgánicas o inorgánicas y también mediante catalizadores de metales, en particular por diversas especies de cobre y/o paladio. Reactivos de acoplamiento a modo de ejemplo incluyen fluoruro y tiol, cloruro y tiol, bromuro y tiol, yoduro y tiol, triflato y tiol, alquil o arilsulfonato y tiol, sulfinato y yoduro, sulfinato y bromuro, sulfinato y cloruro, sulfinato y fluoruro, e hidrógeno y cloruro de sulfonilo. Aquellos expertos en la materia reconocerán que hay otras combinaciones posibles que también producirán el producto deseado. Una revisión reciente sobre la formación de enlaces C(aril)-S (Ley y col. (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:5400-5449) contiene varias metodologías adecuadas para la transformación ilustrada en la Ec. 1.

La instalación del grupo  $-CR^{a1}R^{a2}R^{a3}$  puede producirse antes o después de la reacción de acoplamiento principal, y la modificación de la misma puede producirse en diversos momentos durante la preparación de los compuestos de la invención. La Ecuación 2 ilustra un procedimiento en que el grupo  $-CR^{a1}R^{a2}R^{a3}$  se instala en forma de una cetona antes de la reacción de acoplamiento principal, y adicionalmente se modifica para generar compuestos de la invención. La 4'-fluoroacetofenona puede sustituirse con otras haloacetofenonas de fórmula

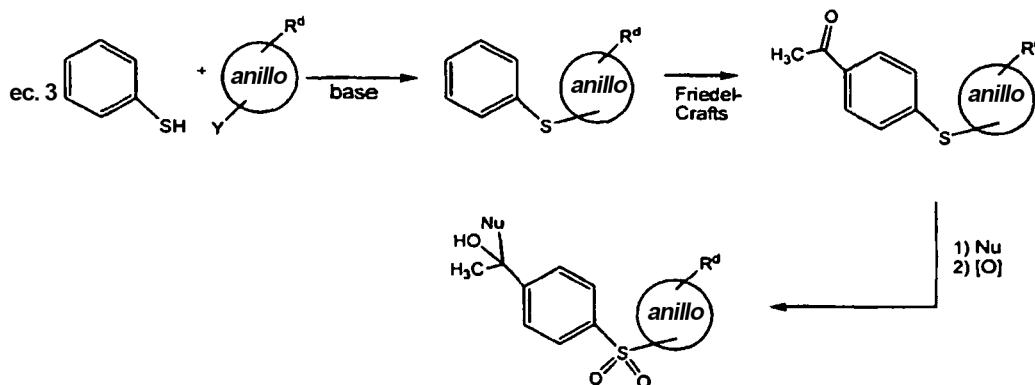


4'-X-acetofenona, además de por dihaloacetofenonas de fórmula 3',4'-XY-acetofenona. Tras el acoplamiento principal, la adición de un nucleófilo tal como  $CF_3^-$  o  $CH_3^-$  mediante la adición de  $CF_3TMS$ ,  $MeLi$ ,  $MeMgBr$  o reactivo similar completa la instalación del grupo  $-CR^{a1}R^{a2}R^{a3}$ . La oxidación a la sulfona

y adicionalmente la modificación del (de los) sustituyente(s)  $R^d$  completa la preparación.

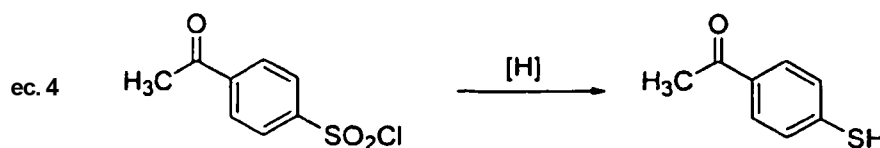
Alternativamente, el grupo  $-CR^{a1}R^{a2}R^{a3}$  puede instalarse tras el acoplamiento principal mediante acilación de Friedel-Crafts como en la Ec. 3.

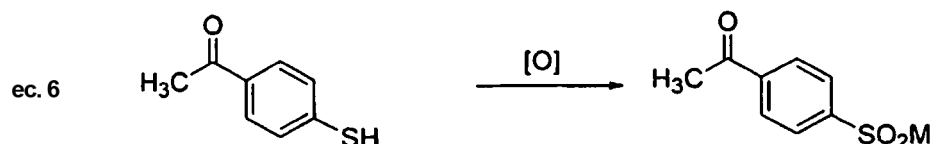
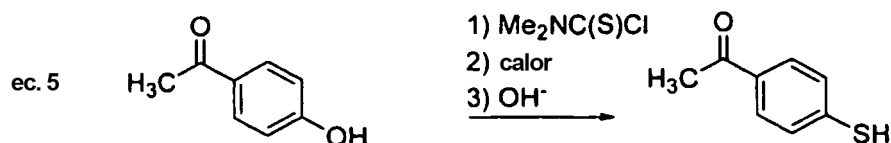
- 5 Aquellos expertos en la materia entenderán que esto puede o no ser ventajoso dependiendo de los sustituyentes para  $R^d$ .



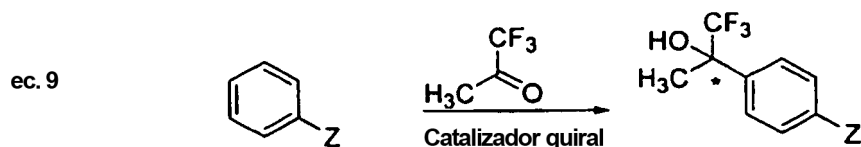
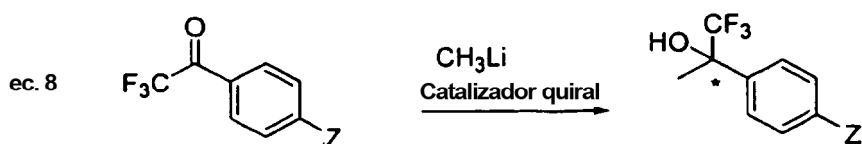
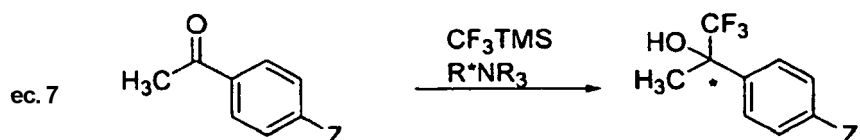
Otra modificación como en la Ec. 1 proporciona los compuestos de la invención.

- 10 Los tioles y sulfinatos usados en la producción de sulfonas pueden obtenerse mediante una variedad de rutas que son abundantes en la bibliografía. Procedimientos adecuados a modo de ejemplo para la invención incluyen la preparación a partir de la reducción de cloruros de sulfonilo mediante estaño u otro agente adecuado (Ec. 4), intercambio metal-halógeno
- 15 seguido por atrapamiento con azufre y posterior reducción, desplazamiento de halógeno por hidrosulfuro de sodio y desplazamiento de halógeno por un S-nucleófilo adecuado tal como tioacetato seguido por hidrólisis. Procedimientos adicionales incluyen la transposición de dialquiltiocarbamatos (Ec. 5, por ejemplo, véase DeCollo y Lees (2001) J. Org. Chem. 66:4244-4269) y la
- 20 oxidación de tiofenoles a sulfinatos (Ec. 6).





La introducción del resto trifluorometilcarbinol puede lograrse usando una variedad de procedimientos, ilustrándose algunos en Ec. 7-9. El grupo  $\text{CF}_3$  puede introducirse por adición de cetona a una cetona usando  $\text{CF}_3\text{TMS}$  y TBAF, o un base cuaternaria quiral puede sustituirse con TBAF tal como en la Ec. 7 para producir preferencialmente un enantiómero en exceso



(para un ejemplo véase Caron y col. (2003) *Synthesis* 1693-1698). Otro procedimiento útil es la adición quiral de un nucleófilo tal como  $\text{MeLi}$  o  $\text{MeMgBr}$  a una trifluorometilcetona mediado por un aditivo de amina o aminoalcohol (Ec. 8) (para un ejemplo véase Thompson y col. (1995) *Tetrahedron Lett.* 49:8937-8940). Todavía otro procedimiento útil es la alquilación de Friedel-Crafts (Ec. 9), que puede hacerse de un modo tal para dar productos ópticamente activos mediante el uso de catalizadores quirales tales como catalizadores de titanio derivados de binaftol (Ishii y col. (2000) *J. Org. Chem.* 65:1597-1599), catalizadores de cobre quirales (Zhuang y col. (2001) *J. Org. Chem.* 66:1009-

1013). Un experto en la materia reconocerá que están disponibles una multitud de procedimientos para esta transformación. Para la preparación más eficiente de cualquier compuesto particular en las reivindicaciones, un experto en la materia también reconocerá que el momento de la introducción del grupo -  
5 CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> puede variar, y puede ser la primera transformación, la última o intermedia en la preparación de un compuesto dado.

Se ha usado una variedad de los procedimientos descritos anteriormente para preparar compuestos de la invención, algunos de los cuales se ejemplifican en los ejemplos.

## 10 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas unitarias que comprenden un compuesto de arilsulfona, o un estereoisómero, sal, solvato, hidrato o clatrato farmacéuticamente aceptable del mismo, también están englobados por la invención. Las formas farmacéuticas individuales de la  
15 invención pueden ser adecuadas para administración por vía oral, mucosa (incluyendo sublingual, bucal, rectal, nasal o vaginal), parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, inyección en bolo, intraarterial o intravenosa), transdérmica o tópica.

Las formas farmacéuticas unitarias de la invención son adecuadas para  
20 administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial) o transdérmica a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; sellos;  
25 trociscos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (apósitos); pastas; polvos; vendajes; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, sprays nasales o inhaladores); geles; las formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración por vía oral o mucosa a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo,  
30 suspensiones acuosas o acuosas no líquidas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones y elixires; las formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un

paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar las formas farmacéuticas líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas farmacéuticas de la  
5 invención variará normalmente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma farmacéutica usada en el tratamiento agudo de inflamación o una enfermedad relacionada puede contener cantidades mayores de uno o más de los principios activos de los que comprende una forma farmacéutica usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Similarmente, una forma farmacéutica  
10 parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los principios activos de los que comprende una forma farmacéutica oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las que las formas farmacéuticas específicas englobadas por esta invención variarán de una a otra serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la  
15 materia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas típicas comprenden uno o más soportes, excipientes o diluyentes. Excipientes adecuados son muy conocidos para aquellos expertos en la materia de la  
20 farmacia, y ejemplos no limitantes de excipientes adecuados se proporcionan en este documento. El que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica dependerá de una variedad de factores muy conocidos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a, la vía en la que la forma farmacéutica se  
25 administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no aptos para uso en formas farmacéuticas parenterales. La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los principios activos específicos en la forma farmacéutica.

Esta invención engloba adicionalmente composiciones farmacéuticas  
30 anhidras (por ejemplo, <1% de agua) y formas farmacéuticas que comprenden principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es

ampliamente aceptada en las ciencias farmacéuticas como un medio de simulación de almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como la caducidad o la estabilidad de formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pág. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran importancia ya que comúnmente se encuentra humedad durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de las formulaciones.

10 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención pueden prepararse usando componentes anhidros o que contienen baja humedad y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden lactosa y al menos un principio activo que comprende una amina primaria o secundaria son  
15 preferentemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, envase y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de forma que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferentemente usando materiales  
20 conocidos para evitar la exposición al agua de forma que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, viales), envases alveolados y envases de tiras.

La invención engloba adicionalmente composiciones farmacéuticas y  
25 formas farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa a la que se descompondrá un principio activo. Tales compuestos, que se denominan en este documento “estabilizadores,” incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sales.

30 El compuesto de arilsulfona puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, cerdo, mono, etc.) como un modulador de 11 $\beta$ -HSD1, un fármaco profiláctico o terapéutico de diabetes, un

fármaco profiláctico o terapéutico de complicación diabética (retinopatía, nefropatía, neuropatía, infarto cardíaco e infarto cerebral basado en arteriosclerosis, etc.), un fármaco profiláctico o terapéutico de hiperlipidemia, un fármaco profiláctico o terapéutico de obesidad, enfermedad neurodegenerativa y similares, o un fármaco profiláctico o terapéutico de enfermedades mediadas por 11 $\beta$ -HSD1.

El compuesto de arilsulfona puede administrarse a un mamífero simultáneamente con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad tal como diabetes u obesidad con el objetivo de la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad. Como tales, los compuestos de arilsulfona de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la prevención de numerosas enfermedades que incluyen, pero no se limitan a, diabetes y obesidad.

Dependiendo de la enfermedad que vaya a tratarse y la condición del paciente, los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección intracisternal o infusión, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local), y pueden formularse solos o juntos en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen soportes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de liberación prolongada en la que el principio activo se libera durante un periodo de tiempo definido.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de arilsulfona puede administrarse simultáneamente con otro agente terapéutico que es útil para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad u otra enfermedad o puede administrarse en un momento antes de o posterior a otro agente terapéutico. En el caso de administración combinada puede administrarse una composición farmacéutica que contiene el compuesto de arilsulfona y un agente terapéutico adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que contiene el compuesto de arilsulfona y una

composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional pueden administrarse por separado. Las vías de administración de las composiciones farmacéuticas respectivas pueden ser iguales o diferentes.

En el caso de una administración combinada, el compuesto de arilsulfona puede administrarse a una dosis de 50 mg a 800 mg por administración, que se administra una vez a varias veces a día. Además, el compuesto puede administrarse a una dosis más pequeña. El agente farmacéutico combinado puede administrarse a una dosis generalmente empleada para la profilaxis o el tratamiento de diabetes u obesidad o a una dosis más pequeña que esa.

Al igual que las cantidades y los tipos de excipientes, las cantidades y los tipos específicos de principios activos en una forma farmacéutica pueden diferenciarse dependiendo de factores tales como, pero no se limitan a, la vía por la que va a administrarse a los pacientes. Sin embargo, formas farmacéuticas típicas de la invención comprenden un compuesto de arilsulfona, o una sal, solvato, clatrato, hidrato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo. En el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión u otras afecciones o trastornos asociados a la modulación de una deshidrogenasa hidroxisteroide, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de paciente por día que puede administrarse en una dosis única o dosis múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg por día se encuentra dentro del intervalo de

aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, administrada como una dosis única una vez al día por la mañana, pero preferentemente como dosis divididas durante todo el día tomadas con la comida. Más preferentemente, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Preferentemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día, más preferentemente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg por día. En el tratamiento del paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis más baja, quizás de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, y aumentarse si es necesario hasta aproximadamente 200 mg a aproximadamente 2000 mg por día tanto como dosis única como dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del paciente

Para terapia de multifármacos puede variarse la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, si un compuesto de la invención se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Sin embargo, se entenderá que puede variarse el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y momento de administración, velocidad de secreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

### **Formas farmacéuticas orales**

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas

para administración por vía oral pueden presentarse como formas farmacéuticas discretas tales como, pero no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Tales formas farmacéuticas contienen

5 cantidades predeterminadas de principios activos y pueden prepararse mediante procedimientos de farmacia muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Véase generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas farmacéuticas orales típicas de la invención se preparan combinando el (los) principio(s) activo en una mezcla íntima con al menos un

10 excipiente según técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas líquidas orales o de aerosol

15 incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas farmacéuticas orales sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, microcelulosa cristalina, diluyentes, agentes de granulación,

20 lubricantes, aglutinantes y agentes de disgregación.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse por técnicas acuosas o no acuosas. Tales formas

25 farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas se preparan mezclando uniformemente e íntimamente los principios activos con soportes líquidos, soportes sólidos finamente divididos, o ambos, y luego moldeando el producto en la presentación deseada, si fuera

30 necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina

adecuada los principios activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas farmacéuticas orales de la invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina,  
10 gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, nº 2208, 2906,  
15 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de las mismas.

Ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas desveladas en este documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido  
20 silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está normalmente presente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma farmacéutica.

Formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-  
25 103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio comercializada como AVICEL RC-581. Los  
30 excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para

proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco no se disgregan a una velocidad deseada o bajo las condiciones deseadas. Por tanto, debe usarse una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado alta ni demasiada baja para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos para formar formas farmacéuticas orales sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la materia. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato sódico de almidón, almidón de patata o de tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintético (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico comercializado por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se usan normalmente en

una cantidad inferior a aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas en las que se incorporan.

Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1 a

5 aproximadamente 1000 miligramos del principio activo. En otras realizaciones, la composición se proporciona en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 10,0, aproximadamente 15,0, aproximadamente 20,0, aproximadamente 25,0, aproximadamente 50,0, aproximadamente 75,0, aproximadamente 100,0,

10 aproximadamente 150,0, aproximadamente 200,0, aproximadamente 250,0, aproximadamente 300,0, aproximadamente 400,0, aproximadamente 500,0, aproximadamente 600,0, aproximadamente 750,0, aproximadamente 800,0, aproximadamente 900,0, o aproximadamente 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse.

15 Los compuestos pueden administrarse en una pauta de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

#### **Formas farmacéuticas de liberación retrasada**

Los principios activos de la invención pueden administrarse por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son muy

20 conocidos para aquellos expertos en la materia. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. nº: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Tales formas farmacéuticas pueden usarse para proporcionar una liberación lenta o

25 controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de

30 liberación controlada adecuadas conocidas para aquellos expertos en la materia, que incluyen aquellas descritas en este documento, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los principios activos de la invención.

Por tanto, la invención engloba formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración por vía oral tales como, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que están adaptados para la liberación controlada.

- 5 Los productos farmacéuticos de liberación controlada pueden mejorar la farmacoterapia con respecto a la lograda por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de principio activo para curar o controlar la afección en una duración mínima de
- 10 tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, reducción de la frecuencia de dosificación y aumento del cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de aparición de la acción u otras características tales como niveles en sangre del fármaco y, por
- 15 tanto, pueden afectar la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

- La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (principio activo) que inmediatamente produce el efecto terapéutico deseado, y gradualmente y
- 20 continuamente la liberación de otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener constante este nivel de fármaco en el cuerpo, el fármaco deberá liberarse de la forma farmacéutica a una tasa que sustituya la cantidad de fármaco que está siendo metabolizada y secretada del
- 25 cuerpo. La liberación controlada de un principio activo puede estimularse por diversas condiciones que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

### **Formas farmacéuticas parenterales**

- Las formas farmacéuticas parenterales pueden administrarse a
- 30 pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en bolo), intramuscular e intra-arterial. Debido a que su administración normalmente evita las defensas naturales del

paciente contra contaminantes, las formas farmacéuticas parenterales son preferentemente estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Ejemplos de formas farmacéuticas parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para  
5 disolverse o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. Por ejemplo, composiciones estériles liofilizadas adecuadas para reconstitución en formas farmacéuticas libres de partículas adecuadas para la administración a seres humanos.

10 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas parenterales de la invención son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no se limitan a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de  
15 dextrosa y cloruro sódico e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero no se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

20 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los principios activos desvelados en este documento también pueden incorporarse en las formas farmacéuticas parenterales de la invención.

Se prefieren formas farmacéuticas parenterales para los procedimientos de prevención, tratamiento o control de una enfermedad en un paciente con  
25 cáncer.

### **Formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas**

Las formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas de la invención incluyen, pero no se limitan a, cremas, lociones, pomadas, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas para un experto en la  
30 materia. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4<sup>a</sup> ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación

transdérmica incluyen parches “tipo depósito” o “tipo matriz” que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de principios activos.

Los excipientes adecuados (por ejemplo, soportes y diluyentes) y otros  
5 materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas transdérmicas y tópicas englobadas por esta invención son muy conocidos para aquellos expertos en las ciencias farmacéuticas y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, excipientes típicos incluyen,  
10 pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Si se desea, a las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas también  
15 pueden añadirse cremas hidratantes o humectantes. Ejemplos de tales componentes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Dependiendo del tejido específico que vaya a tratarse pueden usarse  
20 componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o posterior al tratamiento con principios activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse promotores de la penetración para ayudar en la liberación de los principios activos al tejido. Promotores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleílo y tetrahidrofurilo;  
25 alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; calidades de Kollidon (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles en agua o insolubles tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitano).

30 El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más

principios activos. Similarmente, la polaridad de un soporte de disolventes, su fuerza iónica o la tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir de vehículos de lípidos para la formulación, de agente emulsionante o tensioactivo y de agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

### **Formas farmacéuticas mucosas y administración al pulmón**

Las formas farmacéuticas mucosas de la invención incluyen, pero no se limitan a, disoluciones oftálmicas, sprays y aerosoles, u otras formas conocidas para un experto en la materia. Véanse, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> ed., Mack Publishing, Easton PA (1990); y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4<sup>a</sup> ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas farmacéuticas adecuadas para tratar tejidos mucosos dentro de la cavidad bucal pueden formularse como enjuagues bucales o como geles bucales. En una realización, el aerosol comprende un soporte. En otra realización, el aerosol está libre de soporte.

Un compuesto de la invención también puede administrarse directamente al pulmón por inhalación (véase, por ejemplo, Tong y col., publicación internacional n<sup>o</sup> WO 97/39745; Clark y col., publicación internacional n<sup>o</sup> WO 99/47196). Para administración por inhalación, un compuesto de arilsulfona puede administrarse convenientemente al pulmón por varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, un inhalador de dosis medida ("MDI") que utiliza botes que contienen un propulsor adecuado de bajo punto de ebullición, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfona directamente al pulmón. Los dispositivos MDI están disponibles de varios proveedores tales como 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingelheim, Forest Laboratories, Glaxo-

Wellcome, Schering Plough y Vectura.

Alternativamente, un dispositivo inhalador de polvo seco (DPI) puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfona al pulmón (véase, por ejemplo, Raleigh y col., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397). Los dispositivos DPI usan normalmente un mecanismo tal como una explosión de gas para crear una nube de polvo seco dentro de un recipiente, que luego puede ser inhalada por el paciente. Los dispositivos DPI también son muy conocidos en la técnica y pueden comprarse de varios vendedores que incluyen, por ejemplo, Fisons, Glaxo-Wellcome, Inhale  
5 Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose y Vectura. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI") que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles de compañías tales como AstraZeneca, GlaxoWellcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma y Vectura. Por ejemplo, las cápsulas y  
10 cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.

Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar un compuesto de arilsulfona al pulmón es un dispositivo de spray líquido suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation. Los sistemas de spray  
20 líquidos usan orificios de boquillas extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones de fármaco líquidas que luego pueden ser inhaladas directamente en el pulmón.

En una realización preferida se usa un dispositivo nebulizador para  
25 administrar un compuesto de arilsulfona al pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones de fármaco líquidas usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar finas partículas que pueden ser fácilmente inhaladas (véase, por ejemplo, Verschoile y col., British J Cancer, 1999, 80, supl. 2, 96). Ejemplos de nebulizadores incluyen dispositivos suministrados por  
30 Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (véanse, Armer y col., patente de EE.UU. nº 5.954.047; van der Linden y col., patente de EE.UU. nº 5.950.619; van der Linden y col., patente de EE.UU. nº 5.970.974), Aventis y Batelle

Pulmonary Therapeutics. Los compuestos inhalados administrados por dispositivos nebulizadores están actualmente en investigación como tratamiento para cáncer aerodigestivo (Engelke y col., póster 342 en la Asociación americana para la investigación del cáncer, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000) y cáncer de pulmón (Dahl y col., póster 524 en la Asociación americana para la investigación del cáncer, San Francisco, Calif., 1-5 de abril de 2000).

En una realización particularmente preferida se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar un compuesto de arilsulfona al pulmón. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar disoluciones o suspensiones de fármaco líquido (véanse, por ejemplo, Noakes y col., patente de EE.UU. nº 4.765.539; Coffee, patente de EE.UU. nº, 4,962,885; Coffee, publicación internacional nº WO 94/12285; Coffee, publicación internacional nº WO 94/14543; Coffee, publicación internacional nº WO 95/26234, Coffee, publicación internacional nº WO 95/26235; Coffee, publicación internacional nº WO 95/32807). Las propiedades electroquímicas del compuesto de la formulación de la invención pueden ser parámetros importantes a optimizar cuanto se administra este fármaco al pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y tal optimización se realiza rutinariamente por un experto en la materia. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar más eficazmente fármacos al pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes. Otros procedimientos de administración intrapulmonar de un compuesto de arilsulfona serán conocidos para el experto y están dentro del alcance de la invención.

Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos de spray líquido y dispositivos de aerosol EHD normalmente incluirán un compuesto de arilsulfona con un soporte farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el soporte farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la disolución o suspensión de un compuesto de arilsulfona. Preferentemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol,

poliglicol o un ácido graso. Otros procedimientos de formulación de disoluciones de fármacos líquidas o suspensión adecuadas para uso en dispositivos de aerosol son conocidos para aquellos expertos en la materia (véanse, por ejemplo, Biesalski, patente de EE.UU. nº 5.112.598; Biesalski, 5 5.556.611). Un compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención que contienen, por ejemplo, bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de arilsulfona también puede formularse como una preparación de liberación 10 prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, 15 como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

#### **Otros sistemas de administración**

Alternativamente pueden emplearse otros sistemas de administración 20 farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar un compuesto de arilsulfona. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de mayor toxicidad. Un compuesto de la invención también puede administrarse en un sistema de 25 liberación controlada. En una realización puede usarse una bomba (Sefton, CRC Crit. Ref Biomed Eng., 1987, 14, 201; Buchwald y col., Surgery, 1980, 88, 507; Saudek y col., N. Engl. J Med, 1989, 321, 574). En otra realización pueden usarse materiales poliméricos (véanse Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled 30 Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, J Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; véase también Levy y col., Science 1985, 228,

190; During y col., Ann. Neurol., 1989,25,351; Howard y col., 1989, J. Neurosurg. 71, 105). En todavía otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad de la diana de los compuestos de la invención, por ejemplo, el pulmón, requiriéndose así solo una fracción de la  
5 dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, anteriormente, vol. 2, pág. 115 (1984)). Puede usarse otro sistema de liberación controlada (véase, por ejemplo, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

Los excipientes adecuados (por ejemplo, soportes y diluyentes) y otros  
10 materiales que pueden usarse para proporcionar formas farmacéuticas mucosas englobadas por esta invención son muy conocidos para aquellos expertos en las ciencias farmacéuticas y dependen del sitio o procedimiento particular con el que se administrará una composición farmacéutica o forma farmacéutica dada. Con este hecho en mente, excipientes típicos incluyen,  
15 pero no se limitan a, agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral y mezclas de los mismos que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales componentes adicionales son muy conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing,  
20 Easton PA (1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma farmacéutica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más principios activos. Similarmente, la polaridad de un soporte de disolventes, su  
25 fuerza iónica o la tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. Compuestos tales como estearatos también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas o formas farmacéuticas para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más principios activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir de vehículo de lípidos para la  
30 formulación, de agente emulsionante o tensioactivo y de agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los principios activos para ajustar adicionalmente

las propiedades de la composición resultante.

### **Usos terapéuticos de los compuestos de arilsulfona**

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto o composición de la invención para uso en un procedimiento para tratar o prevenir una afección o trastorno asociado a la modulación de deshidrogenasas hidroxisteroides. El procedimiento es administrar a un paciente que tiene una afección o trastorno tal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención. En un grupo de realizaciones, las afecciones y trastornos, que incluyen enfermedades crónicas de seres humanos u otras especies, pueden tratarse con moduladores, estimuladores o inhibidores de deshidrogenasas hidroxisteroides tales como 11 $\beta$ -HSD1.

### **Tratamiento o prevención de diabetes**

La diabetes y las afecciones diabéticas pueden tratarse o prevenirse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona.

Los tipos de diabetes que pueden tratarse o prevenirse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona incluyen diabetes mellitus de tipo I (diabetes de aparición juvenil, diabetes mellitus dependiente de insulina o IDDM), diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina o NIDDM), insulinopatías, diabetes asociada a trastornos pancreáticos, diabetes asociada a otros trastornos (tales como síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario y somatostatina), síndromes de resistencia a insulina tipo A y tipo B, diabetes lipoatrófica y diabetes inducida por toxinas de células  $\beta$ .

En una realización preferida, el tipo de diabetes que está tratándose es diabetes de tipo II.

### **Tratamiento o prevención de obesidad**

La obesidad puede tratarse o prevenirse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona.

La obesidad puede tener determinantes genéticos, medioambientales (por ejemplo, se gasta menos energía de la que se consume) y regulatorios. La

obesidad incluye obesidad exógena, hiperinsulínica, hiperplásmica, hipotiroidea, hipotalámica, sintomática, infantil, de la parte superior del cuerpo, alimentaria, hipogonadal, simple y central, adiposidad hipofisaria e hiperfagia. Los trastornos metabólicos tales como hiperlipidemia y diabetes y los trastornos

5 cardiovasculares tales como hipertensión y enfermedad de las arterias coronarias se asocian comúnmente a obesidad.

Las complicaciones debidas a la obesidad también pueden tratarse o prevenirse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona. Tales complicaciones incluyen, pero no se limitan a,

10 apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, trastornos ortopédicos de articulaciones portadoras de peso y no portadoras de peso, y trastornos de la piel resultantes de un aumento de la sudoración o secreciones de piel.

#### **Tratamiento o prevención de otras afecciones**

Otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse administrando una

15 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona incluyen, pero no se limitan a, cualquier afección que sea responsable de la modulación, preferentemente inhibición, de deshidrogenasas hidroxisteroides o isoformas específicas de las mismas, y, por tanto, el beneficio de la administración de un modulador tal. Afecciones representativas a este respecto incluyen, pero no se

20 limitan a, trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovasculares relacionados tales como síndrome X, poliquistosis ovárica, trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexia y bulimia), craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de

25 HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia y síndrome de Cushing; enfermedades asociadas a las mismas tales como hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía y nefropatía; trastornos neurológicos tales como enfermedad neurodegenerativa, neuropatía y atrofia muscular progresiva; trastornos cognitivos tales como trastornos del

30 aprendizaje relacionados con la edad, demencia, neurodegeneración, además de para mejorar la función cognitiva en sujetos que oscila de sujetos gravemente trastornados (por ejemplo, demencia asociada a Parkinson o

Alzheimer) a levemente trastornados (por ejemplo, trastorno de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo inducido por fármacos) a sin trastorno (por ejemplo, potenciadores cognitivos para la población general) (véase, Sandeep, y col., PNAS, disponible electrónicamente en  
5 [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0306996101)); trastornos relacionados con andrógenos y/o estrógenos tales como cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, hiperplasia prostática benigna, cáncer de ovario, cáncer de útero y pseudohermafroditismo masculino; endometriosis, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, infecciones virales, trastornos  
10 inflamatorios y trastornos inmunitarios.

### **Agentes terapéuticos adicionales**

En una realización, el uso es para un procedimiento para tratar o prevenir que comprende además la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico útil para tratar o prevenir las  
15 enfermedades o trastornos desvelados en este documento. En esta realización, el tiempo en el que el efecto terapéutico del otro agente terapéutico se ejerce se solapa con el tiempo en el que se ejerce el efecto terapéutico del compuesto de arilsulfona.

Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en  
20 combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las afecciones o trastornos para los que son útiles los compuestos de la invención que incluyen diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión y las patologías observadas anteriormente.

25 Tales otros agentes o fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada para los mismos, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de arilsulfona. Si un compuesto de arilsulfona se usa a la vez con uno o varios fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga tales otros fármacos, además del  
30 compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas que también contienen uno o varios principios activos o agentes terapéuticos, además de un compuesto de arilsulfona.

En una realización para uso en el tratamiento o la prevención de diabetes, un compuesto de arilsulfona puede administrarse con otro agente terapéutico que incluye, pero no se limita a, agentes antidiabéticos tales como, insulina inhalada (*Exubera*®), miméticos de insulina, secretagogos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinatida, glimepirida, gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibornurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida), biguanidas (por ejemplo, metformina (*Glucophage*®)), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol), compuestos de tiazolidinio (por ejemplo, rosiglitazona (*Avandia*®), troglitazona (*Rezulin*®), ciglitazona, pioglitazona (*Actos*®) y englitazona), reguladores de la glucosa prandial (por ejemplo, repaglinida y nateglinida) y antagonistas de receptores de glucagón.

En otra realización para uso en el tratamiento o la prevención de obesidad, un compuesto de arilsulfona puede administrarse con otro agente terapéutico que incluye, pero no se limita a, agonistas de receptores  $\beta 3$  adrenérgicos, leptina o derivados de los mismos, antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5), y mazindol.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de arilsulfona, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (i) hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina (*Zocor*®), pravastatina, fluvastatina, atorvastatina (*Lipitor*®) y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B<sub>3</sub> (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina), derivados de ácido fíbrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acilCoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno sintetasa; (ii) agentes

antitrombóticos tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina,  $\beta$ -bloqueadores (por ejemplo, atenolol), agonistas  $\beta$  adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), antagonistas de la angiotensina II, inhibidores y

5 vasodilatadores de ACE (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato); (iii) agonistas de PPAR, por ejemplo, agonistas de PPAR $\gamma$  y PPAR $\delta$ ; (iv) antagonistas de DP; (v) lubricantes o emolientes tales como petrolato y lanolina, agentes queratolíticos, derivados de vitamina D<sub>3</sub> (por ejemplo, calcipotrieno y calcipotriol (*Dovonex*®)), PUVA,

10 antralina (*Drithrocreme*®), etretinato (*Tegison*®) e isotretinoína; (vi) terapias para glaucoma tales como agonistas colinérgicos (por ejemplo, pilocarpina y carbachol), inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, fisostigmina, neostigmina, demacario, yoduro de ecotiofato e isofluorofato), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, diclorfenamida,

15 metazolamida, etoxzolamida y dorzolamida), agonistas adrenérgicos no selectivos (por ejemplo, epinefrina y dipivefrina), agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$ -selectivos (por ejemplo, apraclonidina y brimonidina),  $\beta$ -bloqueadores (por ejemplo, timolol, betazolol, levobunolol, carteolol y metipranolol), análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost) y diuréticos osmóticos (por ejemplo,

20 glicerina, manitol e isosorbida); corticosteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prenisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisona, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (vii) inmunodepresores tales como ciclosporina (ciclosporina A, *Sandimmune*®, *Neora*®), tacrolimus (FK-506, *Prograf*®), rapamicina (sirolimus,

25 *Rapamune*®) y otros inmunodepresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (*CellCept*®); (viii) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados de ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno,

30 mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioxaprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido

fenclozico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (por ejemplo, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicames (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico y sulfasalazina) y las pirazolonas (por ejemplo, apazona, bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (ix) inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) tales como celecoxib (*Celebrex*<sup>®</sup>) y rofecoxib (*Vioxx*<sup>®</sup>); (xi) inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (xii) analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina y pentazocina; (xiii) un agente hepatoprotector; y (xiv) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos del mismo.

La relación de peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, si un compuesto de arilsulfona se combina con un AINE, la relación de peso del compuesto de la invención con respecto al AINE oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de arilsulfona y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

### **Kits**

Se describen kits que pueden simplificar la administración de los compuestos de arilsulfona o la composición de la invención a un paciente.

Un kit típico comprende una dosificación unitaria de un compuesto de arilsulfona. En una realización, la forma farmacéutica unitaria es en un recipiente, que puede ser estéril, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona y un vehículo farmacéuticamente

aceptable. En otra realización, la forma farmacéutica unitaria está en un recipiente que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de arilsulfona como un liofilizado o sal farmacéuticamente aceptable. En este caso, el kit puede comprender adicionalmente otro recipiente que contiene una  
5 disolución útil para la reconstitución del liofilizado o disolución de la sal. El kit también puede comprender una etiqueta o instrucciones impresas para el uso de los compuestos de arilsulfona.

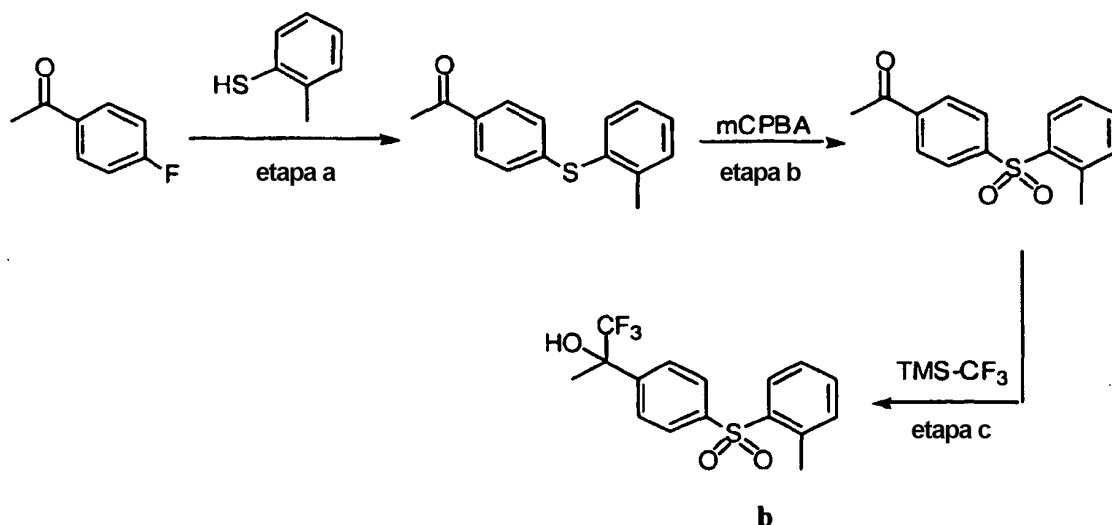
En otra realización, el kit comprende una forma farmacéutica unitaria de una composición de la invención.

10 Los kits pueden comprender adicionalmente uno o más dispositivos que son útiles para administrar las formas farmacéuticas unitarias de los compuestos de arilsulfona o una composición de la invención. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, una jeringuilla, una bolsa de goteo, un parche o un enema, que opcionalmente contienen las formas  
15 farmacéuticas unitarias.

Los ejemplos están previstos como ilustraciones de algunos aspectos de la invención. Debe observarse que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden omitirse de las estructuras dibujadas que concuerdan con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos, y que un experto  
20 en la materia de la química orgánica apreciaría fácilmente su presencia.

## EJEMPLOS

Los compuestos de arilsulfona representados por las fórmulas de la  
25 presente invención y los procedimientos de preparación de los mismos se explican en detalle en los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la invención.

**EJEMPLO 1****Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-[4-(tolueno-2-sulfonil)fenil]-propan-2-ol**

a) Se cargó un matraz de 100 ml con 1,24 g de 2-metilbencenotiol (10 mmoles, 1,0 equiv), 1,2 ml de 4'-fluoroacetofenona (10 mmoles, 1,0 equiv), 4,07 g de carbonato de cesio (12,5 mmoles, 1,25 equiv) y 10 ml de DMF. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (H<sub>2</sub>O) y se extrajo (2 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexano) proporcionó 1,8 g del producto como un sólido blanco (7,4 mmoles).

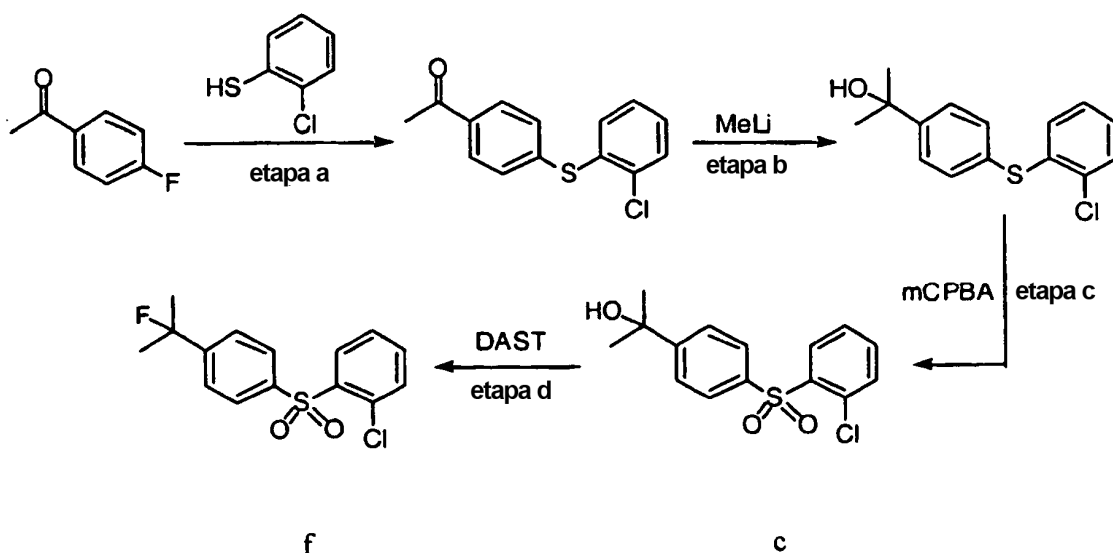
b) El difeniltioéter preparado anteriormente en la etapa a (242 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinó en un matraz con 670 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,0 mmoles, 3,0 equiv). Después de agitar durante 4 h, la suspensión se diluyó (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 30% de EtOAc/hexano) dio 210 mg del producto como un sólido blanco (0,76 mmoles).

c) 1,1,1-Trifluoro-2-[4-(tolueno-2-sulfonil)fenil]-propan-2-ol (b). A un matraz de 100 ml que contenía 195 mg del producto intermedio preparado en la etapa b (0,71 mmoles, 1,0 equiv) y 3,57 ml de TMS-CF<sub>3</sub> (0,5 M en THF, 1,78

mmoles, 2,5 equiv) se añadieron 1,07 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,07 mmoles, 1,5 equiv). Después de agitar durante 12 h, la disolución se diluyó (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 35% de EtOAc/hexano) dio 200 mg del producto como un sólido blanco (0,55 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 8,0, 7,0 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,0, 7,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,78 (s, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H).

## 10 EJEMPLO 2

### Preparación de 2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propan-2-ol y 2-fluoro-2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propano



a) Se cargó un matraz de 100 ml con 1,45 g de 2-cloro-bencenotiol (10 mmoles, 1,0 equiv), 1,2 ml de 4'-fluoroacetofenona (10 mmoles, 1,0 equiv), 4,07 g de carbonato de cesio (12,5 mmoles, 1,25 equiv) y 10 ml de DMF. Entonces, el matraz se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (H<sub>2</sub>O) y se extrajo (2 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexano) proporcionó 1,5 g del producto como un sólido blanco (5,7 mmoles).

b) El sulfuro preparado anteriormente en la etapa a (524 mg, 2,0

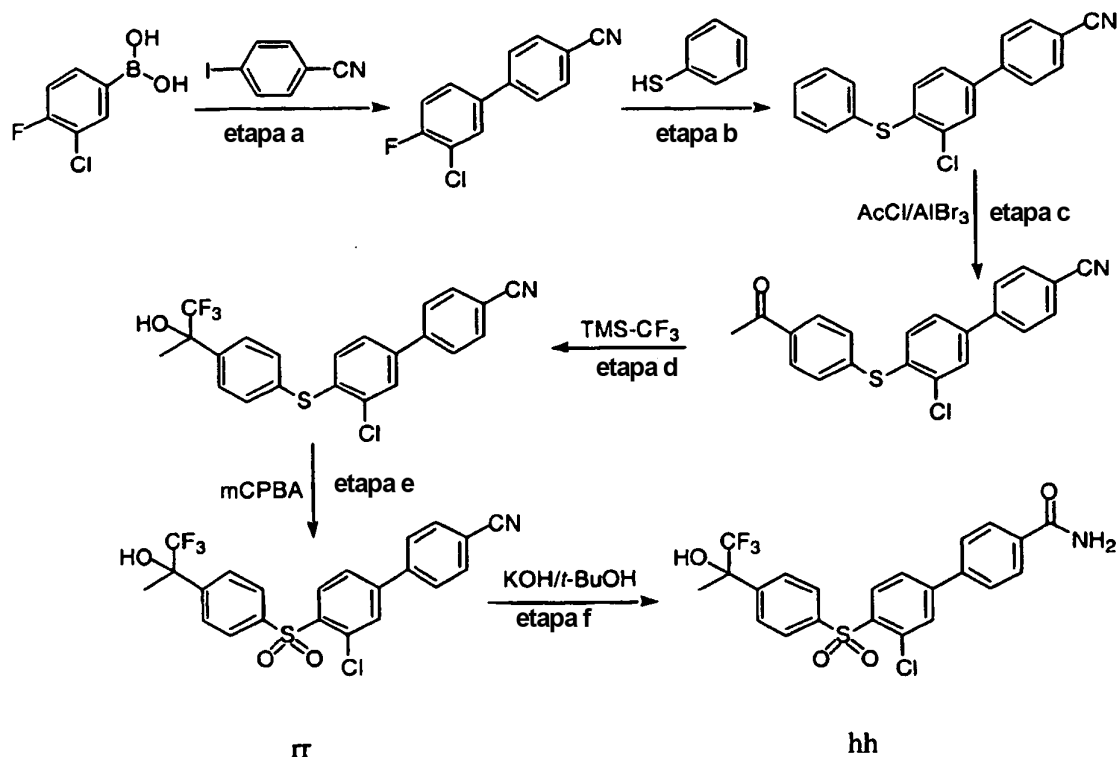
mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió metil-litio (1,6 M en THF, 6,0 ml, 6,0 mmoles, 3 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La disolución resultante se diluyó (H<sub>2</sub>O) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexano) dio 300 mg del producto como un sólido blanco (1,01 mmoles).

c) 2-[4-(2-Clorobencenosulfonil)fenil]-propan-2-ol (c). Se combinaron 2-[4-(2-cloro-fenilsulfonil)fenil]-propan-2-ol (276 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un matraz con 670 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (3,0 mmoles, 3,0 equiv). Después de agitar durante 4 h, la suspensión se diluyó (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 30% de EtOAc/hexano) dio 270 mg del producto como un sólido blanco (0,87 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,36 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,54-7,50 (m, 2 H), 7,44 dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 1,59 (s, 6 H).

d) 2-Fluoro-2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propano (f). A un matraz de 100 ml que contenía 2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propan-2-ol (174 mg, 0,62 mmoles, 1,0 equiv) y THF (10 ml) se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,42 ml, 3,13 mmoles) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y luego se extinguió (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 20% de EtOAc/hexano) dio 80 mg del producto como un sólido blanco (0,28 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8,39 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,54-7,50 (m, 4 H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1 H), 1,68 (d, *J* = 20,2 Hz, 6 H).

**EJEMPLO 3**

**Preparación de 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-bifenil-4-carbonitrilo y amida de ácido 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-bifenil-4-carboxílico**



5

10

15

a) Se cargó un matraz de 100 ml con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (347 mg, 0,3 mmoles, 0,03 equiv), 4-yodo-benzonitrilo (2,3 g, 10 mmoles, 1 equiv), benceno (10 ml), una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 ml de una disolución 2,0 M) y ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (1,94 g, 11,0 mmoles, 1,1 equiv, disuelta en una cantidad mínima de etanol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y se extrajo ( $\text{EtOAc}$ ). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 10% de  $\text{EtOAc}$ /hexano) proporcionó 2,0 g del producto como un sólido blanco (8,7 mmoles).

b) Se cargó un matraz de 100 ml con 0,55 g de benzenotiol (5,0 mmoles, 1,0 equiv), 1,16 g del carbonitrilo preparado en la etapa a (5,0 mmoles, 1,0 equiv), 1,62 g de carbonato de cesio (6,25 mmoles, 1,25 equiv) y 15 ml de

DMF. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la disolución se diluyó (H<sub>2</sub>O) y se extrajo (2 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La  
5 purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexano) proporcionó 1,0 g del producto como un sólido blanco (2,3 mmoles).

c) Una disolución de 3'-cloro-4'-fenilsulfonilbifenil-4-carbonitrilo preparada anteriormente en la etapa a (4,5 g, 14,0 mmoles, 1 equiv) y 10 ml de  
10 cloruro de acetilo (140 mmoles, 10 equiv) en CS<sub>2</sub> (30 ml) se añadieron gota a gota con agitación a 0°C a 10 g de AlBr<sub>3</sub> (75 mmoles, 5,4 equiv) en CS<sub>2</sub> (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y luego se extinguió (H<sub>2</sub>O) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por  
15 cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 20% de EtOAc/hexano) proporcionó 3,0 g del producto como un sólido blanco (10,4 mmoles).

d) A un matraz de 100 ml que contenía 287 mg de cetona preparada en la etapa c (1,0 mmol, 1,0 equiv) y 5,0 ml de TMS-CF<sub>3</sub> (0,5 M en THF, 2,5 mmoles, 2,5 equiv.) se añadieron 1,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M  
20 en THF, 1,5 mmoles, 1,5 equiv). Después de agitar durante 12 h, la disolución se diluyó (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 250 mg del producto como un sólido blanco (0,7 mmoles).

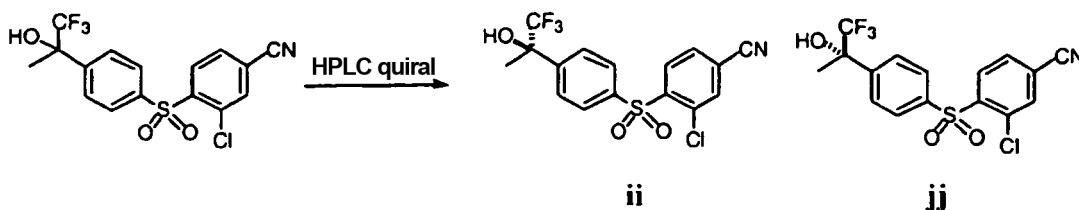
25 e) 3'-Cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-bifenil-4-carbonitrilo (rr). El sulfuro preparado en la etapa d (250 mg, 0,7 mmoles, 1,0 equiv) en 1,0 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se combinó en un matraz con 470 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,1 mmoles, 3,0 equiv). Después de agitar durante 12 h, la suspensión se diluyó (NaHCO<sub>3</sub> sat.) y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los  
30 extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>3</sub>, 30% de EtOAc/hexano) dio 200 mg del producto como un

sólido blanco (0,51 mmoles). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,81-7,79 (m, 4 H), 7,71-7,67 (m, 4 H), 2,54 (s, 1 H), 1,83 (s, 3 H).

f) Amida de ácido 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-  
 5 bencenosulfonil]-bifenil-4-carboxílico (hh). Se añadieron 200 mg de hidróxido  
 potásico (3,4 mmoles, 8,9 equiv) a una disolución de 150 mg de 3'-cloro-4'-[4-  
 (2,2,2-trifluoro- 1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonil]-bifenil]-carbonitrilo (rr, 0,38  
 mmoles, 1,0 equiv) en 8 ml de *tert*-BuOH. La mezcla se calentó a 100°C  
 durante 2 h y luego se extinguió con agua. La disolución resultante se extrajo  
 10 con 10% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se lavaron (1 x salmuera),  
 se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación por  
 cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 5% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio 80 mg del producto  
 como un sólido blanco (0,2 mmoles). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,39 (d,  $J =$   
 8,0 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,05 (dd,  $J = 8,0, 1,0$  Hz, 1 H), 8,02-8,00 (m, 5 H),  
 15 7,90-7,87 (m, 4 H), 7,46 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 1,72 (s, 3 H).

#### EJEMPLO 4

##### Preparación de 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)- bencenosulfonil]-benzonitrilo

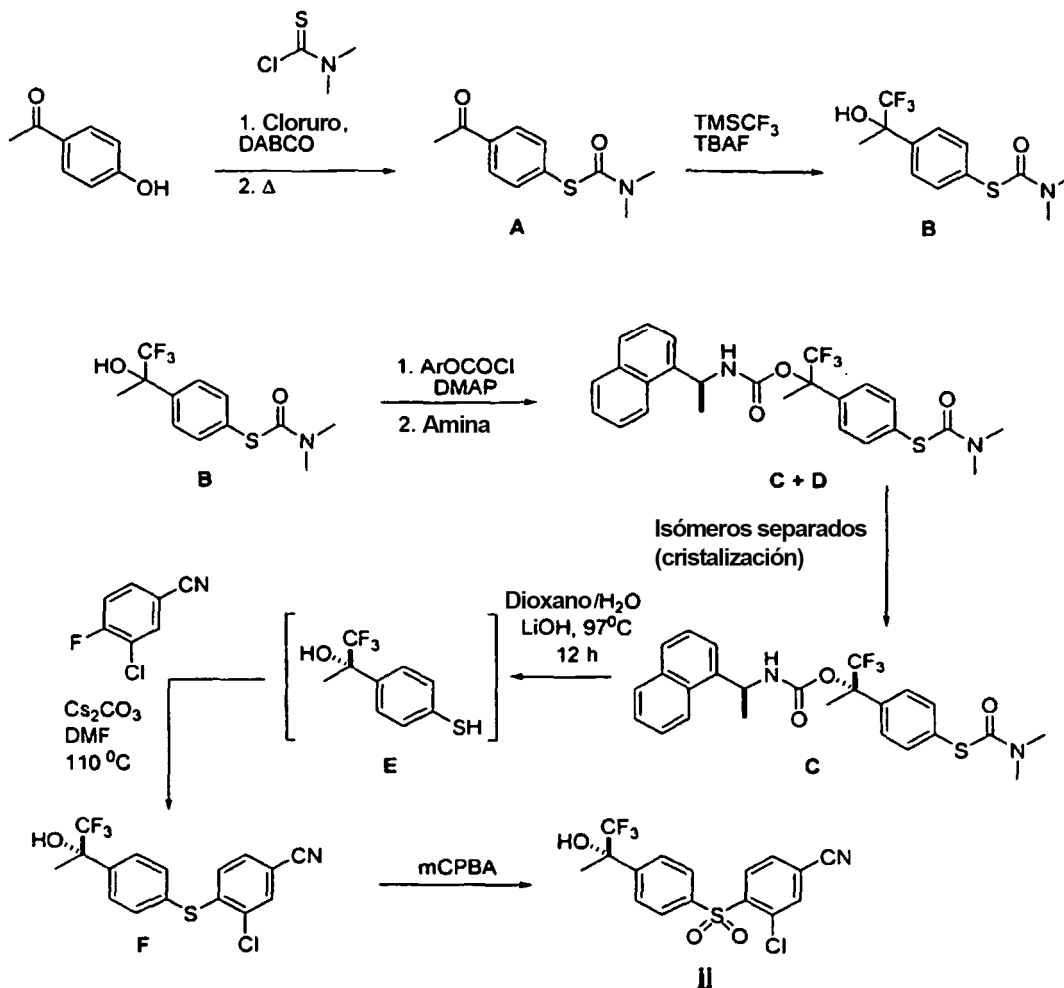


20

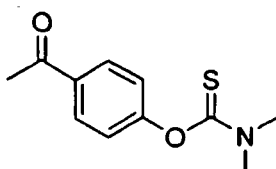
Se preparó 3-cloro-4-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-  
 bencenosulfonil]-benzonitrilo usando las etapas b, c, d y e descritas  
 anteriormente en el Ejemplo 3, pero sustituyendo el 3'-cloro-4'-fluoro-bifenil-4-  
 carbonitrilo por 3-cloro-4-fluoro-benzonitrilo en la etapa b,. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500  
 25 MHz)  $\delta$  8,50 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1 H), 8,00 (d,  $J = 10,5$  Hz, 2 H), 7,82-7,80 (m, 3 H),  
 7,75 (s, 1 H), 2,58 (s, 1 H), 1,82 (s, 3 H). El producto racémico se resolvió por  
 HPLC quiral dando los isómeros ópticamente puros **ii** y **jj**. La velocidad de flujo  
 fue 19 ml/min en una columna Chiralcel OD-H 20 mm d.i. x 250 mm, 5  $\mu$  (Daicel

Chemical Industries LTD) usando alcohol isopropílico/hexano (15/90) como eluyente.

**Preparación alternativa de 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo**



**Síntesis de 4'-(*N,N*-dimetiltiocarbamato)acetofenona**

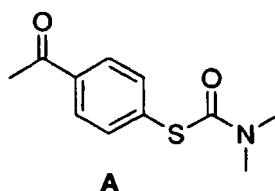


A 4'-hidroxiacetofenona (714 g, 5,25 moles) bajo una atmósfera inerte seca se añadió DMF (2 l) y DABCO (676 g, 6,00 moles). Se aplicó agitación mecánica y la mezcla se calentó hasta 37°C. Después de disolverse todos los sólidos se añadió cloruro de *N,N*-dimetiltiocarbamoilo (178 g, 1,44 moles). La reacción exotérmica resultante se estabilizó a 101°C después de 15 min.

10

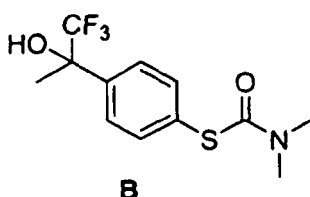
Entonces, la temperatura de reacción se dejó enfriar hasta 65°C durante 45 min. La CCF frente al material de partida (3x elución con 25% de acetato de etilo en hexanos) mostró la conversión completa en un producto de mayor  $R_f$ . La reacción se vertió sobre hielo (12 l) y la suspensión se ajustó a pH 4 con HCl 5 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 1,5 l) y se secó bajo una corriente de aire durante 1 h. La cristalización en EtOH (1,25 l) proporcionó 976 g de 4'-O-(*N,N*-dimetiltiocarbamato)acetofenona como cristales blanquecinos. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,63 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 7,19 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 8,03 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H).

#### 10 Síntesis de A:



Un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con atmósfera de  $\text{N}_2$ , agitación superior y una camisa de calentamiento se cargó con 4'-O-(*N,N*-dimetiltiocarbamato)acetofenona (975 g, 4,3 moles). Usando parámetros de calentamiento predeterminados, la temperatura de la camisa de calentamiento se ajustó para obtener dentro de 1 h una masa fundida de 192°C (temperatura interna) bajo atmósfera inerte. Después de 12 min, la temperatura se enfrió hasta 217°C. La CCF (elución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) reveló la conversión completa del material de partida en un producto de menor  $R_f$  ( $\sim 0,3$ ). Entonces, la reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 200°C. Los contenidos fundidos se vertieron sobre una lámina de aluminio y se dejaron solidificar bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar 965 g de A como un sólido cristalino amarillo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,63 (s, 3H), 3,10 ("da", 6H), 7,62 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H), 7,97 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H).

#### 25 Síntesis de B:



Un matraz de 3 bocas de 2 l bajo atmósfera de N<sub>2</sub> seco equipado con agitación superior se cargó con A (100 g, 450 mmoles) y THF (750 ml). La suspensión se agitó hasta que los sólidos se disolvieron (aproximadamente 20 min). Entonces, a esta disolución se añadió TMSCF<sub>3</sub> (99 ml, 670 mmoles).

5 Entonces, la disolución se enfrió hasta una temperatura interna de -5°C. En una porción se añadió TBAF sólido (0,88 g, 3,4 mmoles). La temperatura se ajustó a 3°C, momento en el que se inició una exotermia a 0,2°C/s. La temperatura interna se controló a 6°C con la aplicación de un baño de hielo con sal durante un periodo de 15 min. El baño de hielo se eliminó y durante 20 min la

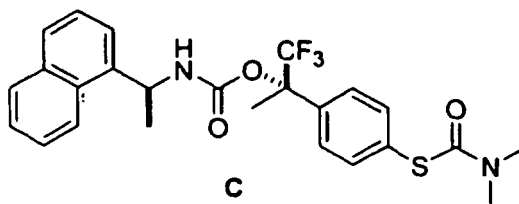
10 temperatura interna continuó subiendo hasta 15°C. La CCF (1% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) confirmó el consumo del material de partida. A la disolución naranja rojiza se añadió HCl 5 M (750 ml) dando como resultado un aumento en la temperatura hasta aproximadamente 40°C. La disolución se agitó durante 30 min. Los extractos orgánicos se separaron y los acuosos se extrajeron con

15 acetato de etilo (4 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar 130 g de B como un sólido amarillo que contenía 5% de impurezas (material de partida).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,76 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 3,08 ("da", 6H), 7,54

20 (doblete asimétrico, *J* = 9 Hz, 2H), 7,61 (doblete asimétrico, *J* = 8 Hz, 2H).

### Síntesis de C:

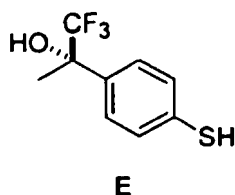


A una suspensión de B (707 g, 2,4 moles) en CH<sub>3</sub>CN (2,8 l) se añadió DMAP (440 g, 3,6 moles). Después de 15 min, la suspensión se enfrió hasta

25 una temperatura interna de 10°C con un baño de hielo. A la vez que se mantenía la temperatura interna por debajo de 25°C se añadió 4-nitrofenilcloroformiato (580 g, 2,88 moles) durante un periodo de 20 min. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (5% acetato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó la conversión completa del material de

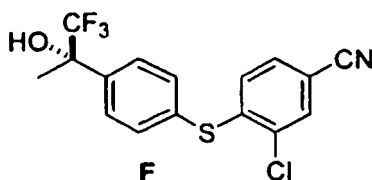
partida en nitrofenilcarbonato activado. La reacción se enfrió hasta 10°C con un baño de hielo. A la vez que se mantenía una temperatura interna entre 10 y 30°C se añadió (S)-1-(naftalen-1-il)etilamina (0,6 l, 3,74 moles) a la reacción durante un periodo de 15 min. Después de 17 h a temperatura ambiente, los contenidos de reacción se filtraron y el precipitado se lavó con CH<sub>3</sub>CN (2 x 50 ml, 1 x 250 ml). Las aguas de lavado y las aguas madre se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en acetato de etilo (2,5 l) y se extrajo con HCl 1 N (2 l). Los precipitados resultantes se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (0,5 l). La fase orgánica y las aguas de lavado se recogieron y se extrajeron con HCl 1 N (2 l). Los extractos orgánicos se diluyeron con acetato de etilo (2 l) y se extrajeron con NaOH 1 N (2 l). El precipitado resultante se eliminó por filtración. Entonces, los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N (2 l), salmuera (1 l) y se secaron con MgSO<sub>4</sub> (250 g). La fase orgánica se concentró dando un aceite mediante evaporación rotatoria. Un tercio del residuo se suspendió en MTBE (1,8 l), se llevó a reflujo y se filtró en caliente a través de una almohadilla de Celite. La eliminación de 1/3 del MTBE y el enfriamiento hasta 25°C produjo la cristalización de 86 g del isómero puro deseado como un cristal 1:1 con MTBE. Las condiciones de cristalización se redujeron para los 2/3 restantes dando 257 g del diaestereómero deseado como un cristal 1:1 con MTBE. Las segundas cosechas proporcionaron 13,3 g del isómero deseado con menos del 99% de pureza, mientras que el producto recuperado de las filtraciones en Celite proporcionaron otros 16 g de producto altamente diaestereoméricamente puro como un cristal 1:1 con MTBE. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22 (s, 9H [MTBE]), 1,71 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,10 (bs, 6H), 3,24 (s, 3H [MTBE]), 5,27 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 5,56 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,36-7,58 (m, 8H), 7,84 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H).

### Síntesis de E



Un matraz de 2 l equipado con atmósfera de N<sub>2</sub> seco se cargó con 60 g de C (122,3 mmoles, 1,0 equiv), 60 g de LiOH (1,22 moles, 10 equiv), 520 ml de 1,4-dioxano y 230 ml de H<sub>2</sub>O. Entonces, la mezcla de reacción se colocó en un baño precalentado a 98°C y se dejó en agitación durante 12 h. Entonces, la suspensión resultante se enfrió y se ajustó a pH 1 con HCl 3 N. La disolución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida dando 27,2 g del producto como un sólido amarillo claro. El producto así obtenido se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

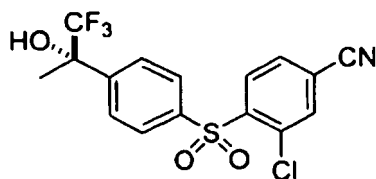
#### 10 Síntesis de F



Un matraz de 1 l se cargó con el producto E obtenido anteriormente (27,2 g 122,3 mmoles, 1,0 equiv), 23,13 g de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo (122,3 mmoles, 1,0 equiv), 49,8 g de carbonato de cesio (152,9 mmoles, 1,25 equiv) y 200 ml de DMF. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 110°C con agitación durante 1 h bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. Entonces, la suspensión resultante se enfrió, se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con 50% de EtOAc/Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 20% de EtOAc/hexano) proporcionó 33 g del producto como un sólido blanco (90,4 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,86 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 6,80 (*J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

#### 25 Síntesis de jj

81

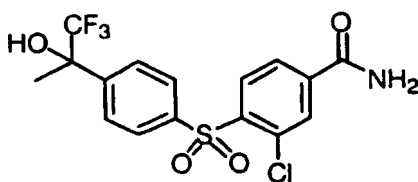


ii

A una disolución de F (32,4 g, 90,8 mmoles, 1,0 equiv) en 900 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron 60,8 g de ácido 3-cloroperoxibenzoico (mCPBA, 272,3 mmoles, 3,0 equiv) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y la disolución resultante se agitó durante 2 h. Los extractos orgánicos se separaron y los acuosos se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con  $\text{NaOH}$  1 N y salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , columna 1: 20% de EtOAc/hexano; columna 2: 2% de EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio 29 g del producto como un sólido blanco (74,4 mmoles). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,82 (s, 3H), 2,68 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80-7,82 (m, 3H), 8,00 (d,  $J$  = 10,5 Hz, 2H), 8,51 (d,  $J$  = 10,5 Hz, 1H);  $m/z$  390,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 15 EJEMPLO 5

### Preparación de 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-benzamida



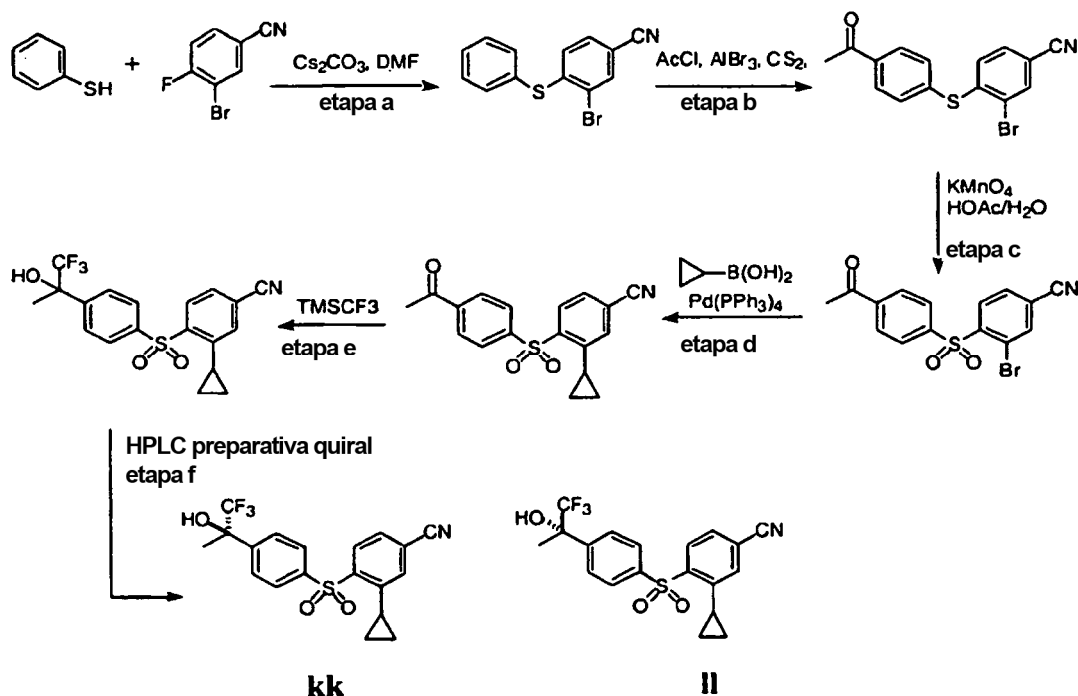
mm

Se preparó 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-benzamida (mm) usando la etapa f en el Ejemplo 3, pero sustituyendo el 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonil]-bifenil-4-carbonitrilo por 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonil]-benzonitrilo. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  8,40 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,12 (dd,  $J$  = 8,5, 1,2 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1

H), 8,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 1,72 (s, 3 H).

## EJEMPLO 6

### 5 Preparación de (*R*) y (*S*)-3-ciclopropil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)bencenosulfonil]-benzonitrilo



a) Una mezcla de benzenotiol (5,11 ml, 50 mmoles), 3-bromo-4-fluoro-benzonitrilo (10,0 g, 50 mmoles) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (21,18 g, 65 mmoles) en DMF (120 ml) se calentó hasta 100°C durante la noche. Después de enfriarse la suspensión hasta ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una elución en gradiente del 20-30% de EtOAc/hexanos dando el sulfuro deseado como un sólido blanco (12,31 g).

b) A un matraz que contenía  $\text{AlBr}_3$  (20 g, 75 mmoles) y  $\text{CS}_2$  (130 ml) a 0°C se añadió gota a gota una disolución premezclada del sulfuro preparado en la etapa a (7,25 g, 25 mmoles) y  $\text{AcCl}$  (4,12 ml, 58 mmoles) en  $\text{CS}_2$  (20 ml). Tras completarse la adición, la disolución se calentó hasta ta y se dejó en agitación durante 3 h. Entonces, la disolución se vertió en 5% de  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$  y se

extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró a través de una almohadilla de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro/gel de sílice dando el sulfuro acilado como un sólido blanco (8,03 g).

5 c) A un matraz que contenía el sulfuro preparado en la etapa b (4,33 g, 13 mmoles) en HOAc (70 ml) y agua (7 ml) se añadió  $\text{KMnO}_4$  (2,47 g, 15,6 mmoles) en una porción. Después de agitar durante 30 min a ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una  
10 elución en gradiente del 5-10% de EtOAc/DCM para proporcionar la sulfona como un sólido blanco (3,89 g).

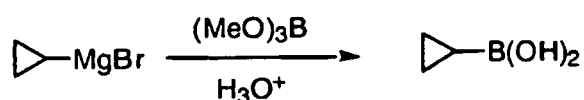
d) Una mezcla de la sulfona preparada en la etapa c (3,81 g, 10,5 mmoles), ácido ciclopropilborónico (1,35 g, 15,73 mmoles) (preparado según el procedimiento bibliográfico, Wallace, D.J.; Chen, C. Tetrahedron Lett. 2002, 43,  
15 6987-6990),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,400 g, 0,34 mmoles) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (5,73 g, 27 mmoles) en tolueno (100 ml) y agua (5 ml) en un recipiente sellado se calentó hasta 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. Después de la disolución se enfrió hasta ta, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se  
20 concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una elución en gradiente del 45-55% de EtOAc/hexanos dando el producto ciclopropilfenilsulfona como un sólido blanco (3,0 g).

e) A un matraz que contenía la ciclopropilfenilsulfona preparada en la  
25 etapa d (3,0 g, 9,2 mmoles) y  $\text{TMSCF}_3$  (2,73 ml, 18,44 mmoles) en THF (60 ml) a 0°C se añadió gota a gota TBAF (9,2 ml, 9,2 mmoles, 1 M/THF). Después de completarse la adición, la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 4 h. Entonces, la mezcla se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se  
30 concentró mediante evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una elución en gradiente del 3-8% de EtOAc/DCM dando el producto racémico como un sólido blanco (2,3 g).

- f) Los compuestos ópticamente puros **kk** y **ll** se obtuvieron pasando la mezcla racémica preparada en la etapa **e** por una columna Chiralcel OD (21 mm d.i. x 50 mm) con una elución isocrática del 13% de *i*PrOH/hexanos. La resolución completa se logró a hasta 140 mg de racemato por inyección. RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO, 500 MHz) 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (m, 3 H), 7,85 (m, 2 H), 7,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1H), 2,47 (m, 1 H, solapamiento con DMSO), 1,71 (s, 3H), 0,79 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). EM (ES) 396 [M + H].

### Ejemplo preparativo 7

#### 10 Ácido ciclopropilborónico



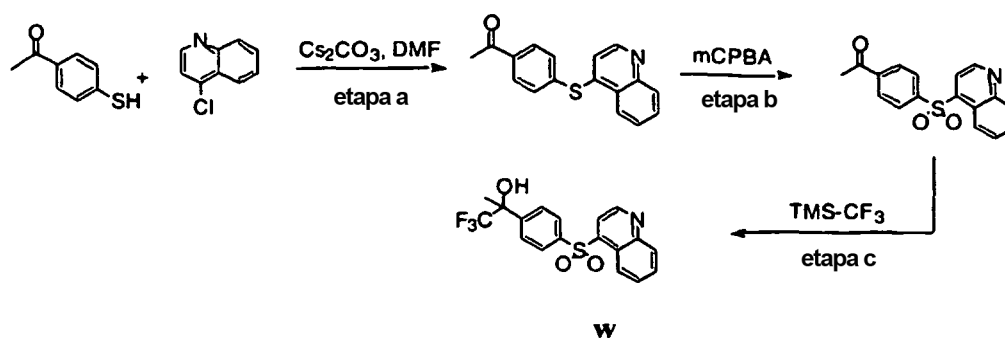
- Se cargó un matraz de 100 ml con 2,9 ml de borato de trimetilo (26 mmoles, 1,3 equiv.) y 10 ml de THF. La disolución se enfrió hasta -78°C. Entonces se añadieron gota a gota 40 ml de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 20 mmoles, 1,0 equiv.) que condujeron a la formación de un precipitado blanco. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 h. Se añadió HCl acuoso (40 ml, 2,0 N). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se extrajo con 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se retroextrajo con agua (3 x 30 ml). Todas las fracciones acuosas se combinaron y se extrajeron con éter MeOBu (5 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida dando 700 mg del producto como un sólido blanco (8,2 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,35 (s, 2H), 0,42 (m; 2H), 0,31 (m, 2H), -0,39(m, 1H).

25

### Ejemplo 8

#### 1,1,1-Trifluoro-2-[4-(quinolina-4-sulfonil)fenil]-propan-2-ol

85



a) Se cargó un matraz de 50 ml con 328 mg de 4-cloroquinolina (2,0 mmoles, 1,0 equiv.), 814 mg de carbonato de cesio (2,5 mmoles, 1,25 equiv.) y 4 ml de DMF. Entonces se añadieron 304 mg de 4'-tioacetofenona (2,0 mmoles, 1,0 equiv.). Entonces, la suspensión resultante se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (agua) y se extrajo (3 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,) dio 498 mg del producto como un sólido amarillento (1,75 mmoles).

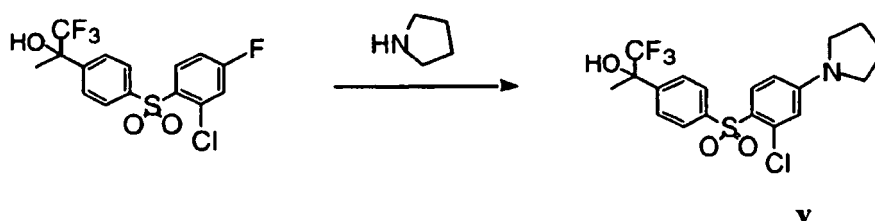
b) Se cargó un matraz de 50 ml con el producto obtenido anteriormente en la etapa a (498 mg, 1,75 mmoles, 1,0 equiv.) y 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido por la adición de 1,17 g de mCPBA (77%, 5,26 mmoles, 3,0 equiv.). La disolución resultante se dejó en agitación durante 3 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo (4 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 50% de EtOAc/hexanos, 60% de EtOAc/hexanos) dio 50 mg del producto como un sólido blanco (0,16 mmoles).

c) Un matraz de 25 ml que contenía el producto obtenido anteriormente en la etapa b (50 mg, 0,16 mmoles, 1,0 equiv.) se cargó con 0,7 ml de TMS-CF<sub>3</sub> (0,5M en THF, 0,32 mmoles, 2,0 equiv.). La disolución se dejó en agitación durante 1 h, seguido por la adición de 0,7 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,64 mmoles, 4,0 equiv.). Después de agitar durante 1 h, la disolución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo (3 x 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 40% de EtOAc/hexanos) dio 12 mg del producto como un sólido blanco (0,03 mmoles).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9,13 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,69 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 2,9 (s, 1H), 1,74 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 9

### 2-[4-(2-Cloro-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

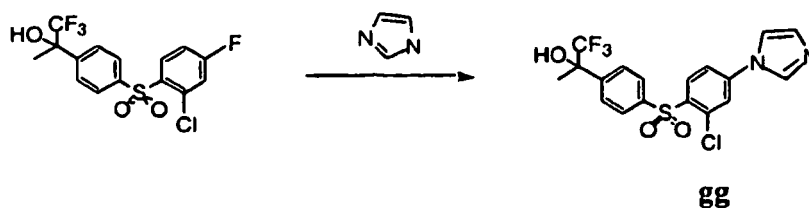


Se combinaron 50 mg de 2-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (0,13 mmoles, preparado como en el ejemplo previo) en un tubo a presión con 50 mg de pirrolidina. Entonces, la mezcla resultante se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se diluyó con 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  sat., luego se extrajo (3 x 10% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Los extractos orgánicos se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 25% de  $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$ ) dio 35 mg del producto como un sólido blanco (0,08 mmoles). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,09 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 6,49 (m, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,04 (s, 4H), 1,78 (m, 3H).

20

## Ejemplo 10

### 2-[4-(2-Cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



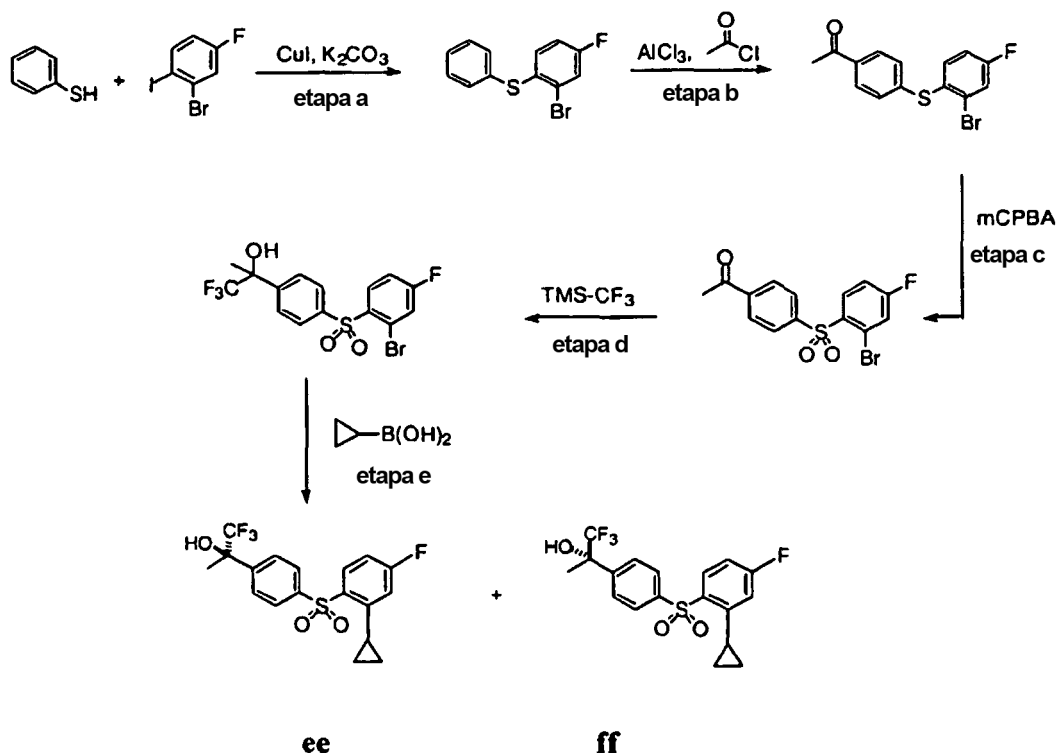
25

Se combinaron 50 mg de 2-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)fenil]-

1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,13 mmoles) en un tubo a presión con 50 mg de imidazol. Entonces, la mezcla resultante se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> sat., luego se extrajo (3 x 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 3-5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 60 mg del producto como un sólido blanco (0,13 mmoles, cuant.). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,1 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 2,2Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,7Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 1,71 (s, 3H).

### Ejemplo 11

(*R*) y (*S*)-2-[4-(2-Ciclopropil-4-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



15

Este ejemplo ilustra la síntesis de tanto (*R*) como (*S*)-2-[4-(2-ciclopropil-4-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol:

a) Se cargó un matraz de 200 ml con 6,0 g de 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno (20 mmoles, 1,0 equiv.), 8,28 g de carbonato de potasio (60 mmoles,

3,0 equiv.), 3,8 g de yoduro de cobre (I) (20 mmoles, 1,0 equiv.) y 40 ml de DMF. Entonces se añadieron 2,64 g de bencenotiol (2,64 mmoles, 1,2 equiv.). Entonces, la suspensión resultante se colocó en un baño precalentado a 80°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (agua) y se extrajo (3 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos) dio 3,7 g del producto como un aceite incoloro (13,1 mmoles).

b) Se cargó un matraz de 200 ml con 3,7 g del producto obtenido anteriormente (13,1 mmoles, 1,0 equiv.), 4,37 g de cloruro de aluminio (32,8 mmoles, 2,5 equiv.) y 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadieron 1,23 g de cloruro de acetilo (15,7 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se diluyó (agua con hielo) y se extrajo (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 5% de EtOAc/hexanos) dio 2,27 g del producto como un sólido blanco (6,98 mmoles).

c) Se cargó un matraz de 100 ml con el producto obtenido anteriormente (2,26 g, 6,95 mmoles, 1,0 equiv) y 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Entonces se añadieron 4,66 g de mCPBA (77%, 20,84 mmoles, 3,0 equiv). La disolución resultante se dejó en agitación durante 6 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo (4 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 15% de EtOAc/hexanos) dio 2,25 g del producto como un sólido blanco (6,32 mmoles).

d) A un matraz de 25 ml que contenía una parte del producto obtenido anteriormente (1,0 g, 2,81 mmoles, 1,0 equiv) se añadieron 11,2 ml de TMS-CF<sub>3</sub> (0,5 M en THF, 5,62 mmoles, 2,0 equiv). La disolución se dejó en agitación durante 1 h, seguido por la adición de 11,2 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 11,2 mmoles, 4,0 equiv). Después de agitar durante 1 h, la disolución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo (3 x 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 90% de

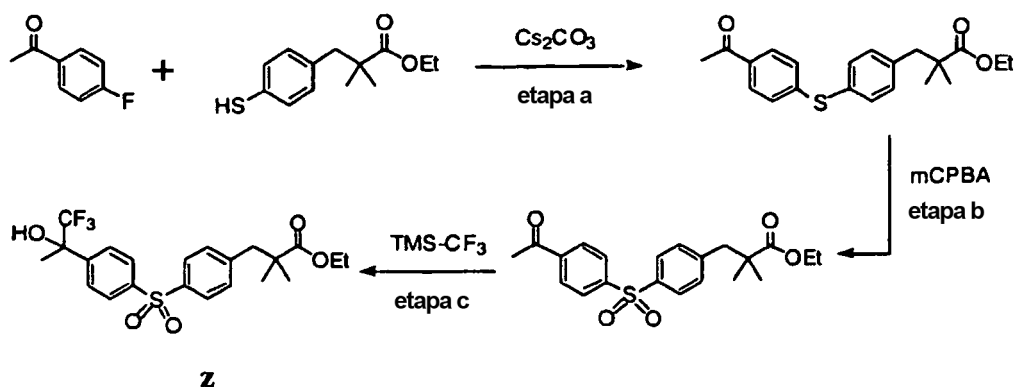
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 780 mg del producto como un sólido blanco (1,83 mmoles).

e) Se cargó un matraz de 50 ml con 780 mg del producto obtenido anteriormente (1,83 mmoles, 1,0 equiv), 314 mg de ácido borónico (3,65 mmoles, 2,0 equiv), 1,16 g de fosfato de potasio (5,49 mmoles, 3,0 equiv), 10 ml de tolueno y 0,5 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 211 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,18 mmoles, 0,1 equiv) al matraz. Entonces, la mezcla se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (agua) y se extrajo (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 25% de EtOAc/hexanos) dio 450 mg del producto como un sólido blanco (1,16 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,90 (dd, *J* = 5,8Hz, 8,8Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,60 (dd, *J* = 2,5Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 0,76 (m, 2H), 0,52 (m, 2H). La mezcla racémica se resolvió mediante HPLC quiral. La velocidad de flujo fue 20 ml/min en una columna Chiralcel OD-H 20 mm d.i. x 250 mm, 5 μ (Daicel Chemical Industries LTD) usando alcohol isopropílico / hexanos (10 / 90) como eluyente.

20

### Ejemplo 12

**Éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonil]-fenil}-propiónico**



25

a) Se cargó un matraz de 50 ml con 1,0 g de éster etílico de ácido 3-(4-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropiónico (4,2 mmoles, 1,0 equiv), 1,71 g de

carbonato de cesio (5,25 mmoles, 1,25 equiv) y 5 ml de DMF. Entonces se añadieron 579 mg de 1-(4-fluorofenil)etanona (4,2 mmoles, 1,0 equiv.). Entonces, la suspensión resultante se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (agua) y se extrajo (3 x Et<sub>2</sub>O). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 10% de EtOAc/hexanos) dio 890 mg del producto como un sólido amarillento (2,5 mmoles).

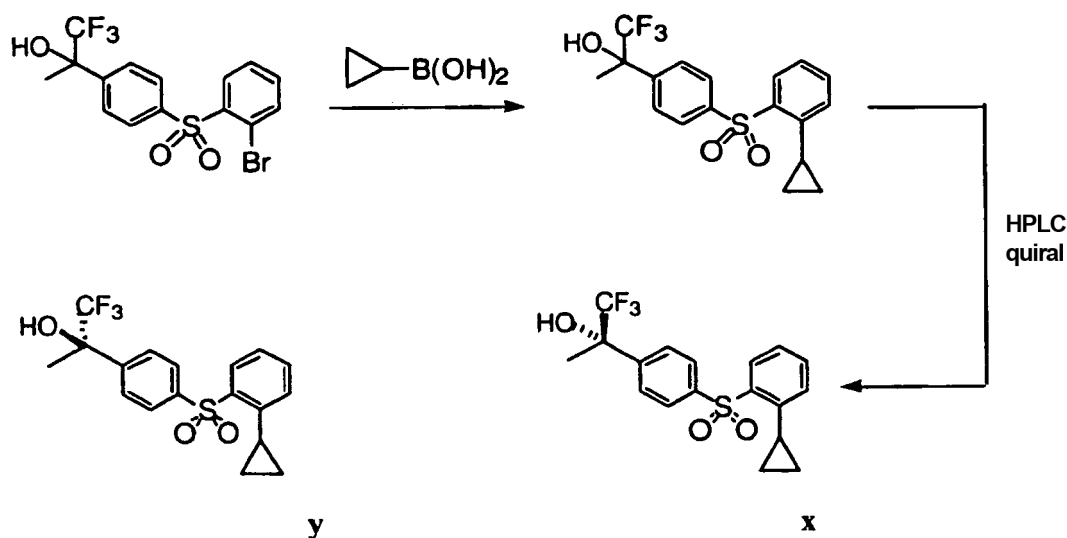
b) Se cargó un matraz de 50 ml con el producto obtenido anteriormente (800 mg, 2,28 mmoles, 1,0 equiv) y 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se añadieron 1,53 g de mCPBA (77%, 6,84 mmoles, 3,0 equiv) en un matraz. La disolución resultante se dejó en agitación durante 6 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo (4 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 30% de EtOAc/hexanos) dio 800 mg del producto como un aceite incoloro (2,06 mmoles).

c) A un matraz de 25 ml que contenía una parte del producto obtenido anteriormente (400 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv) se añadieron 4,0 ml de TMS-CF<sub>3</sub> (0,5 M en THF, 2,0 mmoles, 2,0 equiv). La disolución se dejó en agitación durante 1 h, seguido por la adición de 4,0 ml de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 4,0 mmoles, 4,0 equiv). Después de agitar durante 1 h, la disolución se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo (3 x 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 30% de EtOAc/hexanos) dio 360 mg del producto como un sólido blanco (0,78 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,06(q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,15 (m, 9H).

### 30 Ejemplo 13

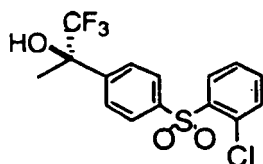
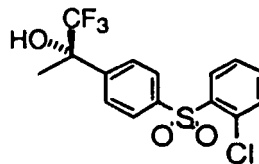
(*R*) y (*S*)-2-[4-(2-Ciclopropilbencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol

91

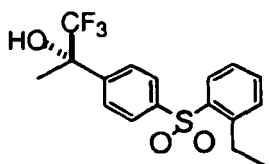
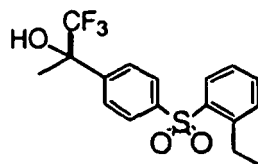


Se preparó 2-[4-(2-bromobenzenosulfonyl)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol usando los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 12, pero sustituyendo el éster etílico de ácido 3-(4-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropiónico por 2-bromo-benzenotiol en la etapa a.

2-[4-(2-Ciclopropilbencenosulfonyl)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A un matraz de 100 ml se añadieron 1,20 g del producto obtenido anteriormente (2,90 mmoles, 1,0 equiv), 504 mg de ácido borónico (5,86 mmoles, 2,0 equiv), 1,84 g de fosfato de potasio (8,70 mmoles, 3,0 equiv), 50 ml de tolueno y 2,5 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 336 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,29 mmoles, 0,1 equiv) al matraz. Entonces, la mezcla se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó (agua) y se extrajo (3 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 25% de EtOAc/hexanos) dio 900 mg del producto como un sólido blanco (2,43 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* = 1,3 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,7 Hz 1H), 2,54 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 0,76 (m, 2H), 0,52 (m, 2H). El producto racémico se resolvió por HPLC quiral. La velocidad de flujo fue 20 ml/min en una columna Chiralcel OD-H 20 mm d.i. x 250 mm, 5 μ (Daicel Chemical Industries LTD) usando alcohol isopropílico / hexanos (10 / 90) como eluyente.

**Ejemplo 14****(R) y (S)-2-[4-(2-Cloro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol****aa****bb**

Se preparó 2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol  
 5 usando los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 12, pero  
 sustituyendo el éster etílico de ácido 3-(4-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropiónico  
 por 2-clorobencenotiol en la etapa a. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,27 (dd, *J* =  
 2,0Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,57-7,44  
 (m, 3H), 2,61 (s, 1H), 1,80 (s, 3H). El producto racémico se resolvió por HPLC  
 10 quiral. La velocidad de flujo fue 20 ml/min en una columna Chiralcel OD-H 20  
 mm d.i. x 250 mm, 5 μ (Daicel Chemical Industries LTD) usando alcohol  
 isopropílico / hexanos (10 / 90) como eluyente.

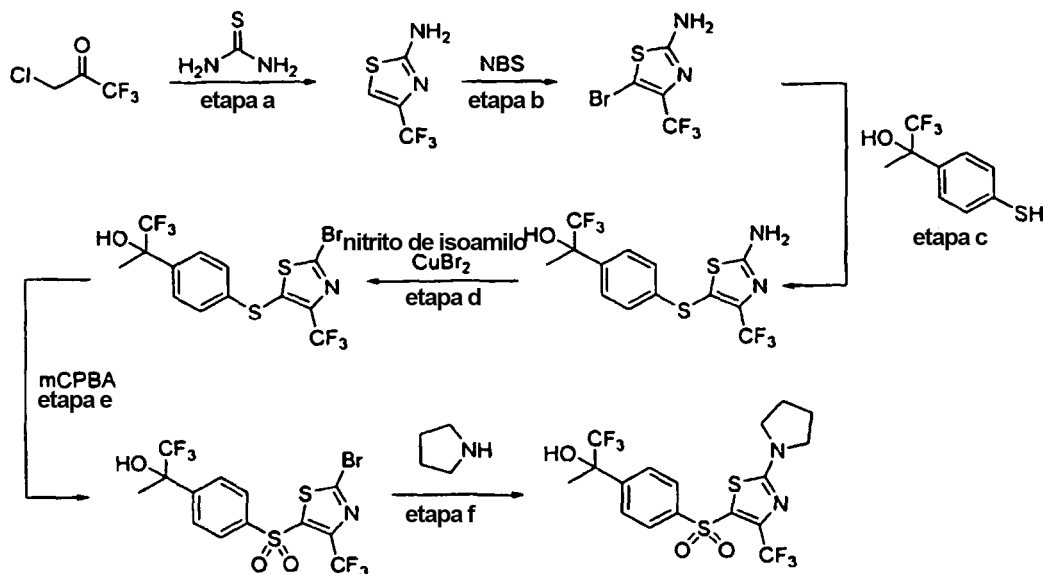
**Ejemplo 15****(R) y (S)-2-[4-(2-Etil-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol****cc****dd**

Se preparó 2-[4-(2-etilbencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol  
 usando los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 12, pero  
 sustituyendo el éster etílico de ácido 3-(4-mercaptofenil)-2,2-dimetilpropiónico  
 20 por 2-etilbencenotiol en la etapa a. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,19 (dd, *J* =  
 1,3 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (m,  
 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz 1H), 3,03 (s, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H),  
 1,77(s, 3H), 1,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). El producto racémico se resolvió por HPLC  
 quiral. La velocidad de flujo fue 20 ml/min en una columna Chiralcel OD-H

20 mm d.i. x 250 mm, 5  $\mu$  (Daicel Chemical Industries LTD) usando alcohol isopropílico / hexanos (7 / 93) como eluyente.

### Ejemplo 16

#### 5 Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-ilsulfonil]fenil}propan-2-ol



### III

a) Una disolución de 3-cloro-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (3,74 g, 39,3 mmoles, 1,15 equiv) en EtOH (70 ml) se trató con tiourea (5,00 g, 34,3 mmoles, 1,0 equiv) y se sometió a reflujo durante 9 h. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, la mezcla de reacción se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se ajustó a pH 10 añadiendo lentamente hidróxido sódico al 5% acuoso. La disolución resultante se extrajo ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al residuo para recrystalizar el producto, que luego se filtró para obtener 3,2 g del producto puro como un sólido amarillo (19,0 mmoles).

b) Una disolución de 4-(trifluorometil)tiazol-2-amina preparada anteriormente en la etapa a (3,01 g, 17,9 mmoles, 1,0 equiv) y ácido acético (2,1 ml) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (21 ml) se trató con *N*-bromosuccinimida (3,50 g, 19,7 mmoles, 1,1 equiv) a 0°C. Después de agitarse a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó ( $\text{NaHCO}_3$  acuoso

saturado y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 20-30% de EtOAc/hexano, elución en gradiente) dio 4,05 g del producto como un sólido marrón (16,3 mmoles).

5           c) Una disolución de 5-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina preparada anteriormente en la etapa b (3,53 g, 15,9 mmoles, 1,0 equiv) y 1,1,1-trifluoro-2-(4-mercaptofenil)propan-2-ol (3,93 g, 15,9 mmoles, 1,0 equiv) en DMF (30 ml) se trató a 0°C con CuI (3,03 g, 15,9 mmoles, 1,0 equiv) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,06 g, 47,7 mmoles, 3,0 equiv) sucesivamente. Después de agitarse a 0°C durante 0,5 h y  
10 a 25°C durante 5 h, la mezcla de reacción se diluyó (EtOAc), se lavó (3 x salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 20-40% de EtOAc/hexano, elución en gradiente) dio 1,87 g del producto como un sólido amarillo (4,83 mmoles).

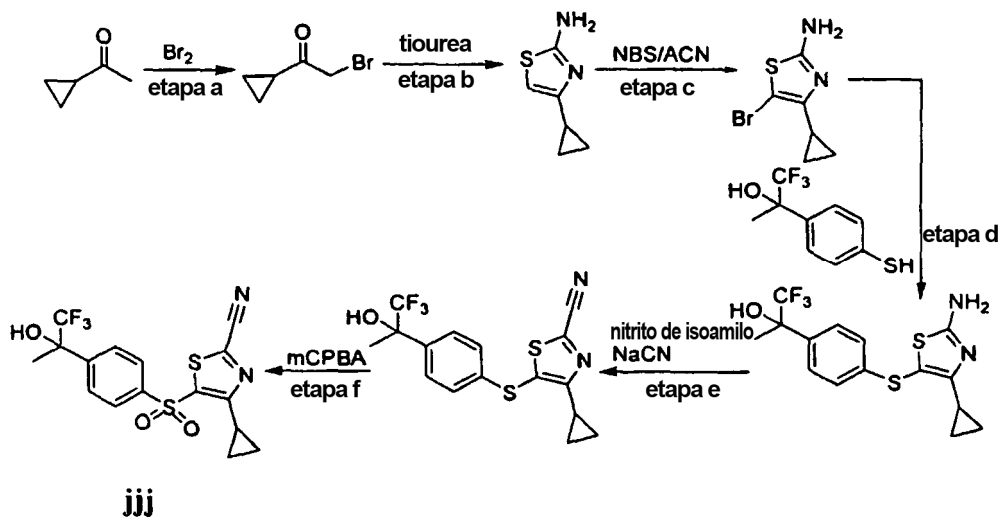
15           d) Una disolución de 2-{4-[2-amino-4-(trifluorometil)tiazol-5-iltio]fenil}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol preparado anteriormente en la etapa c (1,43 g, 3,68 mmoles, 1,0 equiv) y  $\text{CuBr}_2$  (1,65 g, 7,39 mmoles, 2,0 equiv) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (90 ml) se trató a 0°C con nitrito de isoamilo (0,99 ml, 7,36 mmoles, 2,0 equiv). Después de agitarse a 0°C durante 0,5 h y a 25°C durante 2 h, la mezcla de  
20 reacción se diluyó (EtOAc), se lavó ( $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 15% de EtOAc/hexano) dio 1,25 g del producto como un sólido amarillo (2,77 mmoles).

          e) Una disolución de 2-{4-[2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol-5-iltio]fenil}-  
25 1,1,1-trifluoropropan-2-ol preparado anteriormente en la etapa d (1,16 g, 2,57 mmoles, 1,0 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) se trató a 0°C con ácido 3-cloroperbenzoico (≤77%, 1,08 g, 30,8 mmoles, 12 equiv). Después de agitarse a 25°C durante 4 días, la mezcla de reacción se diluyó (EtOAc), se lavó ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso 1 N, hidróxido sódico acuoso 1 M y salmuera), se secó  
30 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 30% de EtOAc/hexano) dio 1,12 g del producto como un sólido blanco (2,31 mmoles).

f) 1,1,1-Trifluoro-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)thiazol-5-ilsulfonil]fenil}propan-2-ol (a). Una disolución de 2-{4-[2-bromo-4-(trifluorometil)thiazol-5-ilsulfonil]fenil}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol preparado anteriormente en la etapa e (28,8 mg, 0,059 mmoles, 1,0 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 ml) se trató a 25°C con pirrolidina (20  $\mu\text{l}$ , 0,24 mmoles, 4,0 equiv). Después de agitarse a 25°C durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó (EtOAc), se lavó ( $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 1-3% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , elución en gradiente) dio 27,7 mg del producto como un sólido blanco (0,058 mmoles). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,98 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,75 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 1H), 2,12-2,04 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 2H); EM (ESI) 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 17

Preparación de 4-ciclopropil-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilsulfonil)thiazol-2-carbonitrilo



a) 2-Bromo-1-ciclopropiletanona: A una disolución de ciclopropilmetilcetona (16,2 g, 200,0 mmoles, 1,0 equiv) y 100 ml de MeOH se añadieron 10 ml de bromo (200,0 mmoles, 1,0 equiv) a 0°C. Después de agitar durante 30 min, la suspensión se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se lavaron con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 10%, salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida dando 31,3 g del producto como

un líquido marrón (200,0 mmoles).

b) 4-Ciclopropiltiazol-2-amina: Se cargó un matraz de 500 ml con 2-bromo-1-ciclopropiletanona (32,0 g, 196,0 mmoles, 1,0 equiv), 15 g de tiourea (196,0 mmoles, 1,0 equiv) y 100 ml de etanol. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 110°C con  
5 agitación durante 12 h bajo atmósfera de N<sub>2</sub> seco.

La disolución de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Entonces, el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O neutralizada con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron  
10 con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 5% de MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 10,7 g del producto deseado (76,1 mmoles).

c) 5-Bromo-4-ciclopropiltiazol-2-amina: A una disolución de 4-ciclopropiltiazol-2-amina (5 g, 35,7 mmoles, 1,0 equiv), 6,1 ml de AcOH (106,8  
15 mmoles, 3 equiv) y 100 ml de acetonitrilo se añadieron 6,35 g de N-bromosuccinimida (35,7 mmoles, 1,0 equiv) a 0°C. Después de agitar durante 1 h, la suspensión se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía  
20 ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 20% de EtOAc/hexano) dio 4,12 g del producto como un sólido marrón (18,8 mmoles).

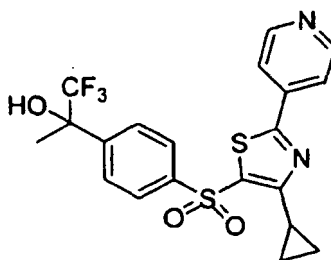
d) 2-(4-(2-Amino-4-ciclopropiltiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: Se cargó un matraz de 100 ml con 2,63 g de 1,1,1-trifluoro-2-(4-mercaptofenil)propan-2-ol (11,8 mmoles, 1,3 equiv), 2 g de 5-bromo-4-  
25 ciclopropiltiazol-2-amina (9,1 mmoles, 1,0 equiv), 0,79 g de NaOH (18,5 mmoles, 2,0 equiv), 15 ml de EtOH y 30 ml de H<sub>2</sub>O bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> seco. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a 100°C. Después de agitar durante 2 h, la disolución se enfrió y se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se  
30 concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 50% de EtOAc/hexano) proporcionó 1,73 g del producto como un sólido blanco (4,8 mmoles).

e) 4-Ciclopropil-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)feniltio)tiazol-2-carbonitrilo: A una disolución de 2-(4-(2-amino-4-ciclopropiltiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (220 mg, 0,61 mmoles, 2,0 equiv), 110 mg de CuCN (1,2 mmoles, 2,0 equiv) y 20 ml de acetonitrilo se añadieron 0,16 ml de nitrito de isoamilo (1,2 mmoles, 2,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a 90°C, la suspensión se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 20% de EtOAc/hexano) dio 198 mg del producto como un sólido marrón (0,54 mmoles).

f) 4-Ciclopropil-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilsulfonil)tiazol-2-carbonitrilo: Se combinó 4-ciclopropil-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)feniltio)tiazol-2-carbonitrilo (188 mg, 0,53 mmoles, 1,0 equiv) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un matraz con 370 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (1,64 mmoles, 3,0 equiv). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se extrajo (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 90% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) dio 17 mg del producto como un sólido blanco (0,042 mmoles).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 2,80 (m, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,16 (m, 4 H); EM (ESI) 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

Preparación de 2-(4-(4-ciclopropil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



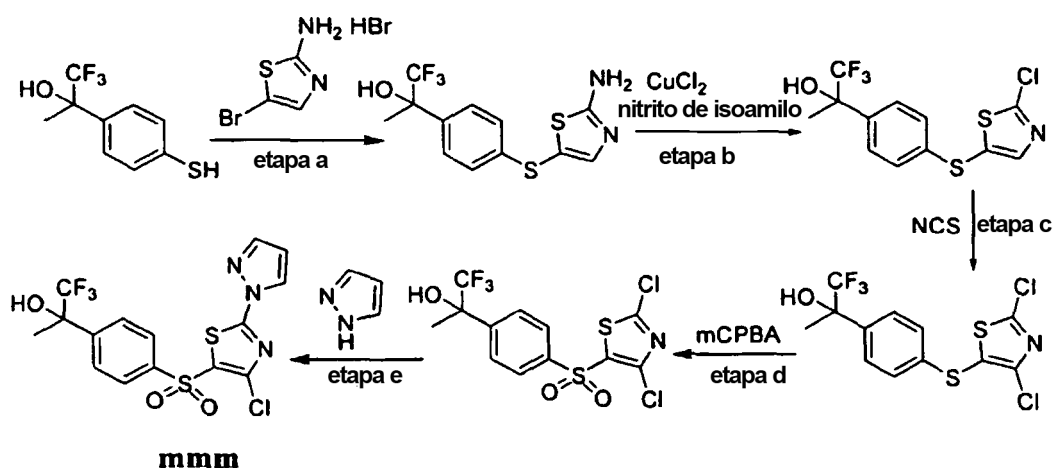
**PPP**

Usando los procedimientos descritos anteriormente en el ejemplo jjj,

pero sustituyendo piridina-4-carbotioamida por tiourea en la etapa b, se preparó el siguiente compuesto: 2-(4-(4-ciclopropil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,68 (d,  $J = 6,03$  Hz, 2 H), 7,76 (d,  $J = 6,03$  Hz, 2 H), 8,52 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2 H), 7,24 (d,  $J = 8,45$  Hz, 2 H), 3,10 (s, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,18 (m, 2 H), 1,08 (m, 2 H); EM (ESI) 423,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 19

#### Preparación de 2-(4-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



a) 2-(4-(2-Aminotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: Se cargó un matraz de 100 ml con 888 mg de 1,1,1-trifluoro-2-(4-mercaptofenil)propan-2-ol (4,0 mmoles, 1,0 equiv), 1,04 g de bromhidrato de 5-bromotiazol-2-amina (4,0 mmoles, 1,0 equiv), 0,32 g de NaOH (8,0 mmoles, 2,0 equiv), 5 ml de EtOH y 10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  seco. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a  $100^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 2 h, la disolución se enfrió y se extrajo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó (salmuera), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 50% de EtOAc/hexano) proporcionó 0,9 g del producto como un sólido amarillo (2,81 mmoles).

b) 2-(4-(2-Clorotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A una disolución de 2-(4-(2-aminotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (900 mg,

2,81 mmoles, 1,0 equiv), 756,9 mg de  $\text{CuCl}_2$  (5,63 mmoles, 2 equiv) y 50 ml de acetonitrilo se añadieron 0,76 ml de nitrito de isoamilo (5,63 mmoles, 2,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la suspensión se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 10% de EtOAc/hexano) dio 454 mg del producto como un sólido marrón (1,34 mmoles).

c) 2-(4-(2,4-Diclorotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: A una disolución de 2-(4-(2-clorotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (454 mg, 1,34 mmoles, 1,0 equiv) y 10 ml de DMF se añadieron 178,9 mg de *N*-clorosuccinimida (1,34 mmoles, 1,0 equiv) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a  $110^\circ\text{C}$ , la suspensión se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 15% de EtOAc/hexano) dio 250 mg del producto como un sólido blanco (0,67 mmoles).

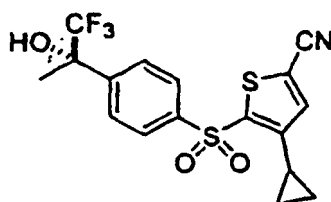
d) 2-(4-(2,4-Diclorotiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: Se combinó 2-(4-(2,4-diclorotiazol-5-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (250 mg, 0,67 mmoles, 1,0 equiv) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en un matraz con 449 mg de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,0 mmoles, 3,0 equiv). Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, se extrajo ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se lavó ( $\text{NaOH}$  1 N), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , 30% de EtOAc/hexano) dio 220 mg del producto como un sólido blanco (0,54 mmoles).

e) 2-(4-(4-Cloro-2-(1H-pirazol-1-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol: Se cargó un matraz de 100 ml con 20 mg de 2-(4-(2,4-diclorotiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,05 mmoles, 1,0 equiv), 6,8 mg de 1H-pirazol (0,1 mmoles, 2,0 equiv), 20,7 mg de carbonato de potasio (0,15 mmoles, 3,0 equiv) y 2 ml de acetonitrilo. El matraz se equipó con un condensador de reflujo y luego se colocó en un baño precalentado a  $100^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 2 h, la disolución se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo

(Et<sub>2</sub>O) se lavó (salmuera), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 30% de EtOAc/hexano) proporcionó 15 mg del producto como un sólido blanco (0,034 mmoles). RMN <sup>1</sup>H (CRCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,26 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 7,78 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H), 6,53 (dd, *J* = 2,68, 2,40 Hz, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 1,83 (s, 3 H); EM (ESI) 438,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

Preparación de (S)-1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-ciano-4-ciclopropiltiofen-5-ilsulfonil]fenil}propan-2-ol



bbb

a) A 5-bromotiofeno-2-carbonitrilo (1,6 g, 8,3 mmoles), (S)-1,1,1-trifluoro-2-(4-mercaptofenil)propan-2-ol (1,8 g, 7,9 mmoles) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,1 g, 9,5 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió DMF (8 ml). La reacción se calentó hasta 110°C y se agitó durante 2,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre HCl 1 M (80 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para obtener 2,6 g del producto de sulfuro.

b) A una parte del sulfuro bruto (1,0 g, 3,1 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) se añadió NBS (0,71 g, 4,0 mmoles). La reacción se llevó a reflujo durante 15 minutos. La reacción enfriada se vertió en bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar 1,2 g de (S)-4-bromo-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)feniltio)tiofeno-2-carbonitrilo.

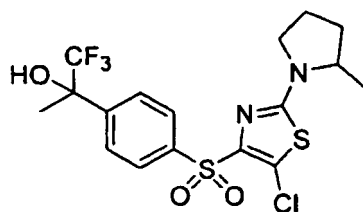
c) Al producto bruto obtenido anteriormente (1,2 g, 3,1 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 ml) se añadió *m*-CPBA (máx 77%, 2,1 g, 9,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó diez

veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se extrajo con  $\text{NaOH}$  1 N (70 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (70 ml) y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente del 20 al 30% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó un rendimiento casi cuantitativo de (S)-4-bromo-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilsulfonil)tiofeno-2-carbonitrilo.

d) A la sulfona preparada anteriormente (0,050 g, 0,11 mmoles), ácido ciclopropilborónico (0,020 g, 0,223 mmoles), fluoruro de potasio (0,040 g, 0,68 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,0052 g, 0,0057 mmoles),  $\text{Pd}[\text{P}(t\text{-Bu})_3]_2$  (0,0058 g, 0,011 mmoles) se añadió THF (0,25 ml). Los contenidos de reacción se purgaron con nitrógeno, se cerraron herméticamente, luego se agitaron a temperatura ambiente. Después de 2 h, los contenidos de reacción se vertieron en agua (1 ml) y se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 1 ml). Los extractos orgánicos se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente del 20 al 40% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 0,018 mg del producto deseado. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,65-0,69 (m, 2H), 1,10-1,15 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 2H), 7,01 (s 1H), 7,82 (d,  $J = 9$  Hz, 2H), 8,03 (d,  $J = 9$  Hz, 2H).

### Ejemplo 21

**Preparación de 2-(4-(5-cloro-2-(2-metilpirrolidin-1-il)tiazol-4-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol**



**bbb**

a) A 1,1,1-trifluoro-2-(4-mercaptofenil)propan-2-ol (5,7 g, 25 mmoles) se añadió  $\text{NaOH}$  (1,7 g, 42 mmoles), una disolución de 4-clorotiazol-2-amina (2,5 g, 18 mmoles) en  $\text{EtOH}$  (18 ml) y agua (36 ml). La mezcla se llevó a reflujo y se agitó durante 2 h. La disolución se vertió sobre agua (100 ml) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera

(100 ml) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a vacío para proporcionar 3,65 g de 2-(4-(2-aminotiazol-4-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

5        b) Al sulfuro preparado anteriormente se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml), TFA (18 ml) y *m*-CPBA (máx 77%, 7,7 g, 34 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El material bruto se repartió entre 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) y bicarbonato sódico saturado (200 ml). Los extractos orgánicos se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía en 10        columna de gel de sílice (elución en gradiente del 2,5% al 4% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para obtener 1,4 g del producto de sulfona.

15        c) La sulfona preparada en la etapa b se disolvió en DMF (13 ml) y se añadió NCS (0,56 g, 4,2 mmoles). La reacción se calentó a 100°C durante 30 min. Los contenidos de reacción enfriados se vertieron en bicarbonato sódico saturado (200 ml) y se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente del 20 al 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 0,58 g de 2-(4-(2-amino-5-clorotiazol-4-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

20        d) El producto obtenido anteriormente se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3,8 ml) y se añadió en porciones a una suspensión a 60°C de *t*-BuONO y  $\text{CuCl}_2$  en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 ml). Después de 15 minutos de agitación se añadió HCl al 15% (2,7 ml) seguido por extracción con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (5 ml), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se 25        concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente del 15 al 25% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 0,32 g de 2-(4-(2,5-diclorotiazol-4-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

30        e) A 2-(4-(2,5-diclorotiazol-4-iltio)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (0,040 g, 0,098 mmoles) en DMF (0,20 ml) se añadió 2-metilpirrolidina (0,022 ml, 0,22 mmoles). La reacción se agitó durante 2 h, luego se vertió en agua (2 ml). El precipitado se filtró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución con 30% de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 0,033 g de 2-(4-(5-

cloro-2-(2-metilpirrolidin-1-il)tiazol-4-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,19 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,90-2,25 (m, 3H), 3,26-3,33 (m 1 H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 7,78 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H).

5

## EJEMPLO 22

### Procedimientos útiles para la evaluación biológica de los compuestos de arilsulfona

Además de la amplia bibliografía que desvela la función de HSD en  
10 diversas enfermedades y trastornos, en este documento se describen ensayos  
útiles para probar los compuestos de arilsulfona de la presente invención.

## ENSAYOS

### Acción inhibitoria de la actividad de $11\beta$ -HSD1 (deshidrogenasa hidroxiesteroide 1) *in vitro*

15 La actividad inhibitoria de  $11\beta$ -HSD1 se examinó por determinación  
cuantitativa mediante un sistema SPA (ensayo de centelleo por proximidad) de  
la acción supresora en la conversión de cortisona en cortisol usando  $11\beta$ -HSD1  
humana (denominada en lo sucesivo  $11\beta$ -HSD1 recombinante) expresada  
usando un sistema de baculovirus como fuente de enzima. Para la reacción, un  
20 reactivo se añadió a una placa de 96 pocillos (Opti-plates<sup>TM</sup>-96 de 96 pocillos  
(Packard)) a la siguiente concentración final y se hizo reaccionar un volumen  
de 100  $\mu\text{l}$  a temperatura ambiente durante 90 min. La disolución de reacción  
usada era 0,1  $\mu\text{g/ml}$  de  $11\beta$ -HSD1 recombinante, NADPH 500  $\mu\text{M}$ ,  $^3\text{H}$  cortisona  
16 nM (Amersham Biosciences, 1,78 Tbq/mol) disuelta en PBS que contenía  
25 BSA al 0,1% (Sigma) y el fármaco de prueba era 2  $\mu\text{l}$  de una disolución de  
compuesto (disuelta en DMSO). Después de 90 min, la reacción se detuvo  
añadiendo PBS (40  $\mu\text{l}$ , que contenía BSA al 0,1% (Sigma)) que contenía 0,08  
 $\mu\text{g}$  de anticuerpo monoclonal de ratón anti-cortisol (East Coast Biologics), 365  
 $\mu\text{g}$  de perlas de unión a anticuerpo de ratón SPA PVT (Amersham Biosciences)  
30 y carbenoxolona 175  $\mu\text{M}$  (Sigma) a la disolución de reacción. Después de  
completarse la reacción, la placa se incubó durante la noche a temperatura  
ambiente y la radioactividad se midió por Topcount (Packard). Para el control

se usó el valor (0% de inhibición) del pocillo que contenía 2  $\mu$ l de DMSO en lugar del fármaco de prueba, y para el control positivo se usó el valor (100% de inhibición) del pocillo que contenía carbenoxolona en lugar del fármaco de prueba a la concentración final de 50  $\mu$ M. La inhibición (%) del fármaco de prueba se calculó mediante  $((\text{valor de control} - \text{valor del fármaco de prueba})/(\text{valor de control} - \text{valor de control positivo})) \times 100$  (%). El valor de  $CI_{50}$  se analizó usando un software de ajuste de curvas basado en ordenador.

Este ejemplo proporciona ensayos que son útiles en la evaluación y la selección de un compuesto que modula 11 $\beta$ -HSD1.

#### 10 **Ensayo bioquímico de 11 $\beta$ -HSD1 por SPA**

Se expresaron 11 $\beta$ -HSD1 recombinante humana, de ratón y de rata en un sistema de expresión de baculovirus, se aislaron por purificación por afinidad y se usaron como las fuentes de enzima para la conversión *in vitro* de cortisona en cortisol. Como sustrato se usó  $^3\text{H}$ -cortisona (Amersham Bioscience, 1,78 Tbq/mol. 49 Ci/mmol) y se usó un anticuerpo monoclonal anti-cortisol y el sistema de ensayo de centelleo por proximidad (SPA) para detectar el producto de la reacción catalizada por 11 $\beta$ -HSD1,  $^3\text{H}$ -cortisol. Las reacciones tuvieron lugar a temperatura ambiente durante 90 min en Opti-plates™-96 de 96 pocillos (Packard) en un volumen de 100  $\mu$ l con 2  $\mu$ l de compuestos de prueba o control en DMSO, 0,1  $\mu$ g/ml de proteína 11 $\beta$ -HSD1, NADPH 500  $\mu$ M y cortisona radiactiva 16 nM, en tampón PBS complementado con BSA al 0,1% (Sigma). La reacción se detuvo con la adición de 40  $\mu$ l de tampón que contenía 0,08  $\mu$ g de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologics), 365  $\mu$ g de perlas de unión al anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 175  $\mu$ M (Sigma).

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante la noche antes de ser leídas en un Topcount (Packard). El punto del 50% de inhibición de la actividad de la enzima 11 $\beta$ -HSD1 ( $CI_{50}$ ) se determinó mediante ajuste de curvas asistido por ordenador.

#### 30 **Ensayo de 11 $\beta$ -HSD1 basado en células por SPA**

Este ensayo basado en células mide la conversión de  $^3\text{H}$ -cortisona en  $^3\text{H}$ -cortisol en una línea celular HEK-293 que sobreexpresa establemente 11 $\beta$ -

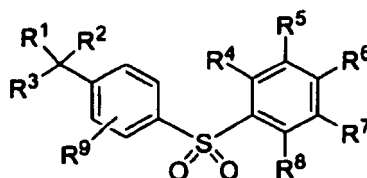
HSD1 recombinante humana. Las células HEK-293 se cultivaron en DMEM/F12 complementado con 10% de suero bovino fetal y se sembraron en placas de ensayo de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (Costar 3903), 100.000 células por pocillo en 50 µl de medio de ensayo (DMEM/F12 sin fenol (Invitrogen) + BSA al 0,2% + 1% de disoluciones antimicóticas de antibiótico). La disolución se incubó a 37°C durante 24 h y la reacción se inició mediante la adición de 25 µl de medio de ensayo que contenía compuestos de concentración deseada y 25 µl de medio de ensayo que contenía 40 nM de <sup>3</sup>H-cortisona a cada pocillo. La mezcla de reacción se incubó a 37°C durante 90 min y la reacción terminó mediante la adición de 25 µl de medio de ensayo que contenía 0,2 µg de anticuerpo monoclonal anti-cortisol (East Coast Biologics), 500 µg de perlas de unión al anticuerpo SPA PVT (Amersham Biosciences) y carbenoxolona 500 µM (Sigma).

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 h antes de ser leídas en un Topcount (Packard). El punto del 50% de inhibición de la actividad de la enzima 11β-HSD1 (CI<sub>50</sub>) se determinó mediante ajuste de curvas asistido por ordenador.

Todos los compuestos de la presente invención muestran actividad de la enzima 11β-HSD1 (CI<sub>50</sub>) en los ensayos que oscila de ≤ 1000 nM a < 1 nM.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



- 5 o sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

$R^1$  es un miembro seleccionado del grupo que está constituido por -OH, halógeno y haloalquilo ( $C_1-C_8$ );

- 10  $R^2$  y  $R^3$  son miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), en la que no más de dos de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son halógeno;

- 15  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alcoxi ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R'', -X-SO<sub>2</sub>R'', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub> y -X-NR'C(O)R'; y opcionalmente dos de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , cuando están
- 20 unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente
- 25

sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R';

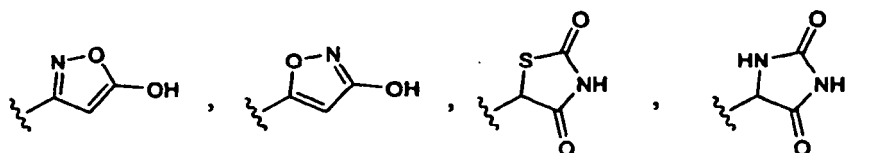
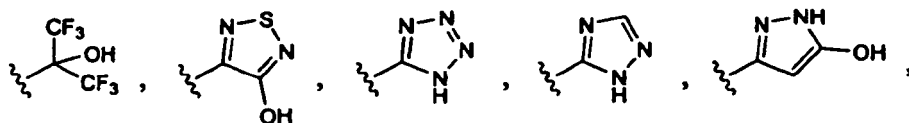
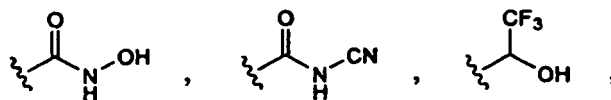
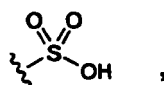
en las que X es un grupo alquileo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena ramificada o lineal; cada aparición de R' es independientemente H o un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R', cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o grupo heteroarilo; cada aparición de R'' es independientemente un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>9</sup> es H o halógeno, con la condición de que el compuesto sea distinto de 2-{4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-fenil}-propan-2-ol o 1-(1-cloro-1-metiletil)-4-(fenilsulfonil)benceno; en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos,

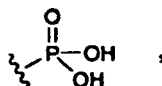
seleccionándose independientemente los sustituyentes para un grupo alquilo, alquileo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -

- NR"CO<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, - NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -NR"SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que oscila de cero a tres; R', R" y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de -halógeno, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tioalcoxi sin sustituir y arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir, y si R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;
- seleccionándose independientemente los sustituyentes para un grupo arilo o heteroarilo de halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R", -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R", -C(O)R', -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR"CO<sub>2</sub>R', -NR"C(O)NR'R", -NR"SO<sub>2</sub>NR'R", -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NH-C(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -NR"SO<sub>2</sub>R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en las que R', R" y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir y ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir;
- y en la que dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U- en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2, o dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B- en la que A y B son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3; y en la que uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace; alternatively,

- dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t$  en la que s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-S(O)_2NR'-$ , en las que el sustituyente R' en  $-NR'-$  y  $-S(O)_2NR'-$  se selecciona de hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) sin sustituir;
- CO<sub>2</sub>H puede estar opcionalmente sustituido con una sustitución bioisostérica seleccionada de



y



10

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es  $-OH$ ; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que está constituido por alquilo ( $C_1-C_4$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_4$ ).
3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es flúor; y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que está constituido por

15

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es -OH; R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y R<sup>3</sup> es haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

5

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R' es -OH; R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>; y R<sup>3</sup> es -CF<sub>3</sub>.

6. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'.

7. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -OR'', -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R'.

25

8. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR'', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -

30

$N(R')_2$  y  $-NR'C(O)R'$ .

9. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que tres o cuatro de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H.

5

10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^9$  es F o Cl.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que dos de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo.

10

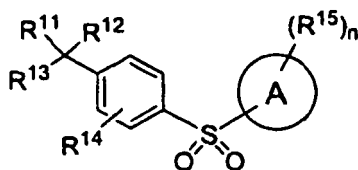
12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que  $R^7$  y  $R^8$  se combinan para formar un anillo de 5 ó 6 miembros condensado seleccionado del grupo que está constituido por benceno, piridina, imidazol, tiazol y oxazol.

15

13. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que  $R^7$  y  $R^8$  se combinan para formar un anillo de 6 miembros condensado seleccionado del grupo que está constituido por benceno y piridina.

20

14. Un compuesto que tiene la fórmula:



y sales, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

25 el anillo A se selecciona del grupo que está constituido por piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, imidazol, triazol, tiazol, oxazol, pirazol y tiofeno;

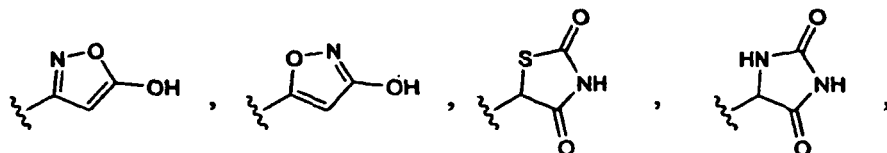
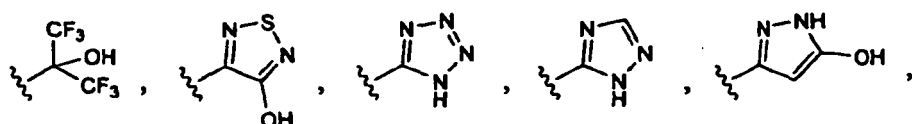
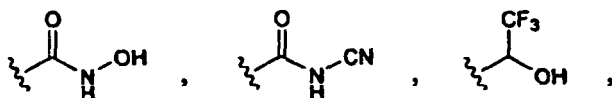
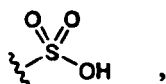
$R''$  es un miembro seleccionado del grupo que está constituido por  $-OH$ , halógeno, alcoxí ( $C_1-C_8$ ) y haloalquilo ( $C_1-C_8$ );

- $R^{12}$  y  $R^{13}$  son miembros independientemente seleccionados del grupo que está constituido por halógeno, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ) y cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), en la que no más de dos de  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son halógeno;
- $R^{14}$  es H o halógeno;
- el subíndice n es un número entero de 0 a 4;
- cada  $R^{15}$  se selecciona independientemente del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alcoxi ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -NR'C(O)R', -X-C(O)R', -X-C(O)OR', -X-NR'C(O)OR'', -X-OR'', -X-OC(O)R', -X-C(O)N(R')<sub>2</sub>, -X-S(O)R'', -X-SO<sub>2</sub>R'', -X-SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -X-N(R')<sub>2</sub> y -X-NR'C(O)R'; y opcionalmente dos de  $R^{15}$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros condensado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos como miembros de anillo, y
- cualquier porción de anillo condensado, porción de cicloalquilo, porción de heterocicloalquilo, porción de arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituida con de uno a cuatro miembros seleccionados del grupo que está constituido por H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), -C(O)R', -C(O)OR', -NR'C(O)OR'', -OR', -SR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -S(O)R'', -SO<sub>2</sub>R'', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub> y -NR'C(O)R';
- en las que X es un grupo alquileno ( $C_1-C_8$ ) de cadena ramificada o lineal;
- cada aparición de R' es independientemente H o un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo ( $C_2-C_8$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ )-alquilo ( $C_1-C_4$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),

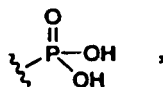
- heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o dos grupos R, cuando se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo o grupo heteroarilo; y
- 5 cada aparición de R" es independientemente un miembro sin sustituir seleccionado del grupo que está constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- 10 en el que alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenos, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos,
- 15 seleccionándose independientemente los sustituyentes para un grupo alquilo, alquilenos, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -NR'C(NH<sub>2</sub>)=NH, -NHC(NH<sub>2</sub>)=NR', -S(O)R', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R'', -NR''SO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que oscila de cero a tres; R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, heteroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) sin sustituir, arilo sin sustituir y arilo sustituido con de uno a tres sustituyentes
- 20 seleccionados de -halógeno, alquilo sin sustituir, alcoxi sin sustituir, tioalcoxi sin sustituir y arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sin sustituir, y si R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros;
- 25 seleccionándose independientemente los sustituyentes para un grupo arilo o heteroarilo de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO<sub>2</sub>R', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'''SO<sub>2</sub>NR'R'', -NHC(NH<sub>2</sub>)=NH, -
- 30

- $\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ , perfluoroalcoxi y perfluoroalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en las que  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) sin sustituir, heteroalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, arilalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sin sustituir y ariloxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sin sustituir;
- y en la que dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$  en la que  $\text{T}$  y  $\text{U}$  son independientemente  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-$  o un enlace sencillo, y  $q$  es un número entero de 0 a 2, o dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$  en la que  $\text{A}$  y  $\text{B}$  son independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$  o un enlace sencillo, y  $r$  es un número entero de 1 a 3; y en la que uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace; alternatively,
- dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de fórmula  $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$  en la que  $s$  y  $t$  son independientemente números enteros de 0 a 3, y  $\text{X}$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NR}'-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$  o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ , en las que el sustituyente  $\text{R}'$  en  $-\text{NR}'-$  y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$  se selecciona de hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sin sustituir;
- $\text{CO}_2\text{H}$  puede estar opcionalmente sustituido con una sustitución bioisostérica seleccionada de

115



y



15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho anillo A se  
5 selecciona del grupo que está constituido por piridina, pirimidina, pirazina y  
piridazina.

16. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que dicho anillo A se  
selecciona del grupo que está constituido por tiazol y tiofeno.

10

17. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que  $R^{11}$  es -OH; y  $R^{12}$  y  $R^{13}$   
se seleccionan cada uno independientemente del grupo que está constituido  
por alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y haloalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ).

15 18. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que  $R^{11}$  es flúor; y  $R^{12}$  y  $R^{13}$   
se seleccionan cada uno independientemente del grupo que está constituido  
por alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) y haloalquilo ( $C_1$ - $C_4$ ).

19. Un compuesto de la reivindicación 16, en el que  $R^{11}$  es -OH;  $R^{12}$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) y  $R^{13}$  es haloalquilo ( $C_1-C_4$ ).
20. Un compuesto de la reivindicación 18, en el que  $R^{12}$  es  $-CH_3$ ; y  $R^{13}$  es -  
5  $CF_3$ .
21. Un compuesto de la reivindicación 18, en el que n es 0 a 2 y cada  $R^{15}$ , cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que está constituido por halógeno, -CN,  $-NO_2$ , alquilo ( $C_1-C_8$ ), alquenilo ( $C_2-C_8$ ), alquinilo  
10 ( $C_2-C_8$ ), haloalquilo ( $C_1-C_8$ ), hidroxialquilo ( $C_2-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), heterocicloalquilo, cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ), heterocicloalquilalquilo ( $C_1-C_6$ ), heteroarilalquilo ( $C_1-C_6$ ), arilalquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-NR'C(O)OR''$ ,  $-R''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-SO_2R''$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')_2$  y  $-NR'C(O)R'$ .
22. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 seleccionado del grupo que está constituido por:  
15  
1,1,1-trifluoro-2-[4-(tolueno-2-sulfonil)fenil]-propan-2-ol,  
2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propan-2-ol y 2-fluoro-2-[4-(2-clorobencenosulfonil)fenil]-propano,  
20 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-bifenil-4-carbonitrilo,  
amida de ácido 3'-cloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-bifenil-4-carboxílico,  
25 3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-benzonitrilo,  
3-cloro-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-bencenosulfonil]-benzamida,  
(R)-3-ciclopropil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)bencenosulfonil]-benzonitrilo,  
(S)-3-ciclopropil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)bencenosulfonil]-  
30 benzonitrilo,  
1,1,1-trifluoro-2-[4-(quinolina-4-sulfonil)fenil]-propan-2-ol,  
2-[4-(2-cloro-4-pirrolidin-1-il-bencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,

- 2-[4-(2-cloro-4-imidazol-1-il-bencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 (R)-2-[4-(2-ciclopropil-4-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 (S)-2-[4-(2-ciclopropil-4-fluoro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-  
 5 metiletil)bencenosulfonil]-fenil}-propiónico,  
 (R)-2-[4-(2-ciclopropilbencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 (S)-2-[4-(2-ciclopropilbencenosulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 (R)-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 (S)-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 10 (R)-2-[4-(2-etil-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 (S)-2-[4-(2-etil-bencenosulfonil)-fenil]-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol,  
 (S)-3-cloro-4-[2-fluoro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-  
 il)fenilsulfonil]benzonitrilo,  
 (S)-3-ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-  
 15 il)fenilsulfonil]benzonitrilo,  
 (S)-3-(ciclopropilmetil)-4-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-  
 il)fenilsulfonil]benzonitrilo,  
 (S)-1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-ciano-4-ciclopropiltiofen-5-ilsulfonil]fenil}propan-2-ol,  
 4-ciclopropil-5-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilsulfonil]tiofeno-2-  
 20 carbonitrilo,  
 2-[4-(2-bromo-4-metiltiazol-5-ilsulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 2-{4-[5-etil-2-(piperidin-1-il)tiazol-4-ilsulfonil]fenil}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 1,1,1-trifluoro-2-[4-(4-metil-2-feniltiazol-5-ilsulfonil)fenil]propan-2-ol,  
 2-{4-[S-cloro-2-(pirrolidin-1-il)tiazol-4-ilsulfonil]fenil}-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 25 2-(4-(5-cloro-2-(2-metilpytrolidin-1-il)tiazol-4-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-  
 2-ol,  
 2-[4-(4-ciclopropil-2-feniltiazol-5-ilsulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol ,  
 4-ciclopropil-5-(4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenilsulfonil)tiazol-2-  
 carbonitrilo,  
 30 2-[4-(4-ciclopropiltiazol-5-ilsulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol,  
 1,1,1-trifluoro-2-{4-[2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)tiazol-5-  
 ilsulfonil]fenil}propan-2-ol,

2-(4-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, 2-[4-(4-ciclopropil-2-isopropoxitiazol-5-ilsulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, 2-[4-(4-*terc*-butil-2-feniltiazol-5-ilsulfonil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol, y 2-(4-(4-ciclopropil-2-(piridin-4-il)tiazol-5-ilsulfonil)fenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

5

23. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 ó 14, y un soporte, vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 ó 14, y un agente terapéutico adicional.

25. Una composición farmacéutica de la reivindicación 24, en la que el agente terapéutico adicional es útil para tratar una afección o trastorno  
 15 seleccionado del grupo que está constituido por diabetes, síndrome X, obesidad, poliquistosis ovárica, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina,  
 20 hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.

25

26. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para uso en el tratamiento de una afección o trastorno seleccionado del grupo que está constituido por diabetes, síndrome X, obesidad, poliquistosis ovárica, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de  
 30 Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis,

reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.

5

27. El compuesto de la reivindicación 26, en el que la afección o trastorno es diabetes u obesidad.

10

28. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección o trastorno sensible a la modulación de una deshidrogenasa hidroxisteroide.

15

29. Un compuesto de la reivindicación 14 para uso en el tratamiento de una afección o trastorno sensible a la modulación de una deshidrogenasa hidroxisteroide.

20

30. El compuesto de la reivindicación 28 ó 29, en el que dicha deshidrogenasa hidroxisteroide se selecciona del grupo que está constituido por 11 $\beta$ -HSD1, 11 $\beta$ -HSD2 y 17 $\beta$ -HSD3.

31. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para uso en la modulación de la función de una deshidrogenasa hidroxisteroide en una célula.

25 32. El compuesto de la reivindicación 31, en el que el compuesto inhibe deshidrogenasa hidroxisteroide.

33. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para uso en la modulación de la función de 11 $\beta$ -HSD1 en una célula.

30 34. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para uso en la modulación de la función de 11 $\beta$ HSD2 en una célula.

35. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para uso en la modulación de la función de 17 $\beta$ -HSD3 en una célula.
36. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 en una forma enantioméricamente pura.
37. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 en una forma diaestereoméricamente pura.
38. Un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 en una forma aislada y purificada.
39. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 ó 14 para preparar un medicamento para tratar una afección o trastorno seleccionado del grupo que está constituido por diabetes, síndrome X, obesidad, poliquistosis ovárica, un trastorno de la alimentación, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, hiperlipidemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, altos niveles de HDL, hiperglucemia, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, síndrome de Cushing, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis vascular, retinopatía, nefropatía, enfermedad neurodegenerativa, neuropatía, atrofia muscular progresiva, trastornos cognitivos, demencia, depresión, psoriasis, glaucoma, osteoporosis, una infección viral, un trastorno inflamatorio y un trastorno inmunitario.