



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 426**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/535** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04786102 .6**

96 Fecha de presentación : **22.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1651232**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

54 Título: **Compuestos para la inflamación y usos inmunorrelacionados.**

30 Prioridad: **23.07.2003 US 489711 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.05.2011**

73 Titular/es:  
**SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION**  
**45 Hartwell Avenue**  
**Lexington, Massachusetts 02421, US**

72 Inventor/es: **Xie, Yu;**  
**Holmqvist, Mats;**  
**Mahiou, Jerome;**  
**Ono, Mitsunori;**  
**Sun, Lijun;**  
**Chen, Shoujun;**  
**Zhang, Shijie;**  
**Jiang, Jun;**  
**Chimmanamada, Dinesh y**  
**Yu, Chih-Yi**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 358 426 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos para la inflamación y usos inmunorrelacionados

Solicitudes relacionadas

5 Esta Solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. nº 60/489.711, presentada el 23 de julio de 2003.

**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a compuestos químicos biológicamente activos, a saber, derivados fenílicos y piridílicos, que se pueden usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

10 La inflamación es un mecanismo que protege a los mamíferos de patógenos invasores. Sin embargo, mientras que la inflamación transitoria es necesaria para proteger a un mamífero de la infección, la inflamación descontrolada provoca daño tisular y es la causa subyacente de muchas enfermedades. La inflamación se inicia típicamente mediante la unión de un antígeno a un receptor antigénico de  
 15 células T. La unión al antígeno por una célula T inicia el flujo de calcio a la célula vía los canales iónicos de calcio, tales como los canales de  $Ca^{2+}$  activados por la liberación de  $Ca^{2+}$  (CRAC). El flujo de iones calcio inicia a su vez una cascada de señalización que conduce a la activación de estas células y a una respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de citocinas.

20 La interleucina 2 (IL-2) es una citocina que es segregada por células T en respuesta al flujo de iones calcio en la célula. IL-2 modula efectos inmunológicos en muchas células del sistema inmunitario. Por ejemplo, es un potente mitógeno de células T que se requiere para la proliferación de células T, promoviendo su progresión desde la fase G1 a S del ciclo celular; estimula el crecimiento de células NK; y actúa como un factor de crecimiento para las células B y estimula la síntesis de anticuerpos.

25 IL-2, aunque útil en la respuesta inmunitaria, puede provocar una variedad de problemas. IL-2 daña la barrera hematoencefálica y el endotelio de vasos cerebrales. Estos efectos pueden ser las causas subyacentes de efectos secundarios neuropsiquiátricos observados con la terapia con IL-2, por ejemplo fatiga, desorientación y depresión. También altera el comportamiento electrofisiológico de las neuronas.

30 Debido a sus efectos tanto en células T como B, IL-2 es un regulador central principal de las respuestas inmunitarias. Desempeña un papel en reacciones inflamatorias, vigilancia de tumores, y hematopoyesis. También afecta a la producción de otras citocinas, induciendo la secreción de IL-1, TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$ , así como estimulando la síntesis de IFN- $\gamma$  en leucocitos periféricos.

35 Las células T que son incapaces de producir IL-2 se convierten en inactivas (anérgicas). Esto las hace potencialmente inertes a ninguna estimulación antigénica que pueden recibir en el futuro. Como resultado, los agentes que inhiben la producción de IL-2 se pueden usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir inflamación y trastornos inmunitarios. Este enfoque se ha validado clínicamente con fármacos inmunosupresores tales como ciclosporina, FK506, y RS61443. A pesar de esta prueba de concepto, los agentes que inhiben la producción de IL-2 siguen estando lejos del ideal. Entre otros problemas, las limitaciones de eficacia y los efectos secundarios indeseados (incluyendo nefrotoxicidad dependiente de la dosis, e hipertensión) impiden su uso.

40 En muchas enfermedades autoinmunitarias también ha estado implicada la sobreproducción de citocinas proinflamatorias distintas de IL-2. Por ejemplo, la interleucina 5 (IL-5), una citocina que incrementa la producción de eosinófilos, aumenta en el asma. La sobreproducción de IL-5 está asociada con la acumulación de eosinófilos en la mucosa bronquial asmática, un sello de la inflamación alérgica. De este modo, los pacientes con asma y otros trastornos inflamatorios que implican la acumulación de eosinófilos  
 45 se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhiban la producción de IL-5.

La interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) se han identificado como mediadores de la hipercontractibilidad del músculo liso encontrados en enfermedad inflamatoria del intestino y en asma. De este modo, los pacientes con asma y con enfermedad inflamatoria del intestino se beneficiarían del desarrollo de nuevos fármacos que inhibiesen la producción de IL-4 e IL-13.

50 El factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) es un regulador de la maduración de la población de estirpe granulocítica y macrofágica, y se ha implicado como factor clave en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Se ha demostrado que el bloqueo de anticuerpos anti-GM-CSF mejora la enfermedad autoinmunitaria. De este modo, el desarrollo de nuevos fármacos que inhiban la producción de GM-CSF sería beneficioso para pacientes con enfermedad inflamatoria o auto-  
 55 inmunitaria.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de nuevos fármacos que resuelvan uno o más de los puntos débiles de los fármacos actualmente usados para la inmunosupresión o en el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios o trastornos autoinmunitarios. Las propiedades deseables de nuevos fármacos incluyen eficacia frente a enfermedades o trastornos que actualmente no son tratables o son malamente tratables, nuevo mecanismo de acción, biodisponibilidad oral, y/o efectos secundarios reducidos.

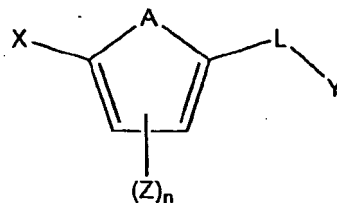
Entre la técnica anterior, el documento WO 2004/056774 A2 describe análogos arilamídicos del ácido bifeníl-4-carboxílico sustituidos, capaces de modular la actividad del receptor. Además, el documento WO 96/40640 A describe tetrahidroisoquinolin-6-ilamidas del ácido bifeníl-2-carboxílico, su preparación y su uso como inhibidores de la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos y/o de la secreción de apolipoproteína B. Entre la técnica anterior adicional, el documento WO 03/068749 A1 se refiere a moduladores del receptor vainilloide que tienen potencia y selectividad como antagonistas de VR-1. El documento EP 1099701 A1 describe amidas del ácido 7-[(4'-trifluorometil-bifeníl-2-carbonil)amino]quinolin-3-carboxílico y métodos para inhibir la secreción de apolipoproteína B. Además, el documento WO 01/55146 A1 describe inhibidores del factor Xa con arilamidas y derivados para uso como un agente anticoagulante y para la prevención de trastornos debidos a trombosis. La Solicitud de Patente Internacional WO 2005/073193 A1 describe compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor de vainillina, y otras enfermedades.

Adicionalmente, el documento US 5348948 A describe compuestos de indol, indazol y bencisoxazol útiles como agonistas en receptores de tipo 5-HT<sub>1</sub> en el tratamiento de depresión, ansiedad, migraña, dolor, y enfermedades asociadas con deficiencia de neurotransmisión serotoninérgica. Entre la técnica anterior adicional, el documento US 6620811 B2 describe derivados isonicotin- y nicotinamídicos de benzotiazoles útiles como ligandos del receptor de adenosina. Además, el documento WO 99/01127 se refiere a benzanilidas sustituidas que son ligandos, agonistas o antagonistas del receptor CCR5. Además, el documento EP 1127729 se refiere a derivados de 2-cloro-5-nitrocarboxamidas que tienen actividades moduladoras de PPAR<sub>γ</sub>, y a su uso. Entre la técnica anterior adicional, el documento WO 97/08135 describe amidas del ácido aminosalicílico útiles en el control de plagas.

### SUMARIO DE LA INVENCION

La invención satisface las necesidades mencionadas anteriormente proporcionando ciertos derivados fenílicos y piridílicos que inhiben la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , e IFN- $\gamma$ . Estos compuestos son particularmente útiles para la inmunosupresión y/o para tratar o prevenir estados inflamatorios y trastornos inmunitarios.

La invención se refiere a un método in vitro para inhibir la activación de células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

A es —CH=CH—, —CZ=CH— o —CH=CZ—;

cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, —C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, —OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, —C(O)R<sub>4</sub>, —NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —SR<sub>4</sub>, —C(O)OR<sub>4</sub>, —OC(O)R<sub>4</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, —S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o —S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-NRCH_2-$  y  $-NR-C(O)-$ ;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

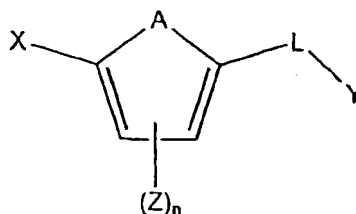
5  $R_1$  y  $R_2$ , para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son opcionalmente heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

10  $R_4$  y  $R_5$ , para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

15 n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1, ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a un método in vitro para inhibir la producción de citocinas en una célula, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(I)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido,

25

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  halogenado, o alcoxi  $C_1-C_4$ .

A es  $-CH=CH-$ ,  $-CZ=CH-$ , o  $-CH=CZ-$ ;

30

cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)NR_1R_2$ ;

35

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-NRCH_2-$  y  $-NR-C(O)-$ ;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

40

$R_1$  y  $R_2$ , para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

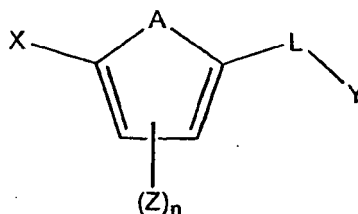
$R_4$  y  $R_5$ , para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo

opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

5 n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1, ó 2.

En una realización adicional, la invención se refiere a un método in vitro para modular un canal iónico en una célula, en el que el canal iónico está implicado en la activación de células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

15

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-;

20

cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)N<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

25

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -NRCH<sub>2</sub>-, y -NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

30

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

35

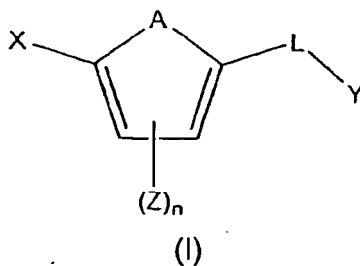
R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado de 0-4; y

40

p es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a un método in vitro para inhibir la proliferación de células T y/o células B en respuesta a un antígeno, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

- 5 Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-,

- 10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- 15

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>- y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

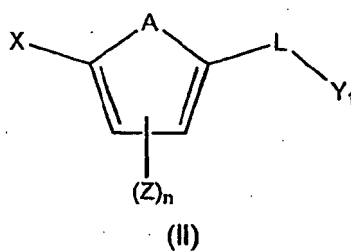
- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1, ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula estructural (II):



- 35 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos del mismo, en la que:

X, A, Z, L, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, P y n son como se definen para la fórmula (I); e Y<sub>1</sub> es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

1)  $Y_1$  no es un heteroarilo que está adicionalmente sustituido con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

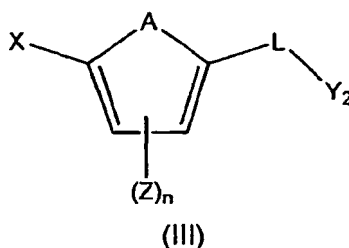
2) cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo,  $Y_1$  no es un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

3) cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo,  $Y_1$  no es un fenilo sustituido o no sustituido;

4) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ; y/o

5) X no es un nitrofenilo cuando  $Y_1$  es un 1H-pirazolilo sustituido.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (III):



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

X, A, Z, L, R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , P y n son como se definen para la fórmula (I); e  $Y_2$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido.

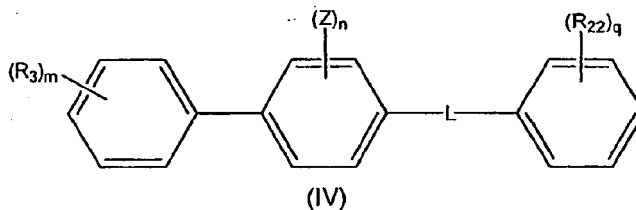
En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

1) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con  $-\text{CN}$  o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ;

2)  $Y_2$  no es un 4,5-dihidroisoxazolilo que está sustituido además con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y/o

3)  $Y_2$  no es un ciclopentilo sustituido.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (IV):



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

L, Z y n son como se definen en la fórmula (I);

$R_3$  y  $R_{22}$ , para cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ , halo,  $-\text{OR}_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$ ,  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{SR}_4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_4$ ,  $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_2$ ,  $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_4$ , o  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_1\text{R}_2$ ;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y p son como se definen anteriormente; y

m y q son cada uno independientemente 0 o un número entero de 1 a 5.

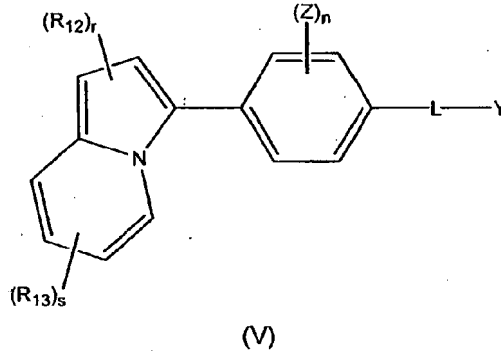
En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

1) cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y o Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

2) cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y o Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido; y/o

3) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con—S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (V):



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

Y, L, Z y n son como se definen en la fórmula (I);

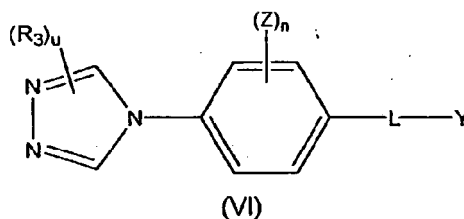
R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, en cada caso, son independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y p son como se definen anteriormente;

r es 0, 1 ó 2; y

s es 0 o un número entero de 1 a 4.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (VI):



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

Y, Z, L y n son como se definen para la fórmula (I);

R<sub>3</sub> es como se define para la fórmula (IV); y

u es 0, 1 ó 2.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, es particularmente útil inhibiendo la activación (por ejemplo, activación en respuesta a un antígeno) de células inmunitarias (por ejemplo, células T y/o células B). En particular, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, puede inhibir la producción de



ciertas citocinas que regulan la activación de células inmunitarias. Por ejemplo, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, puede inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y sus combinaciones. Además, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, puede modular la actividad de uno o más canales iónicos implicados en la activación de células inmunitarias, tales como los canales iónicos CRAC, los canales iónicos TRPM4 y los canales iónicos Kv1.3.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, es particularmente útil para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios.

La invención también engloba composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo; y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden comprender además agentes adicionales. Estas composiciones son útiles para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios.

La invención engloba además métodos para inhibir la activación de células inmunitarias, incluyendo inhibir la proliferación de células T y/o células B, *in vitro*, usando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato o profármaco del mismo.

La invención engloba además métodos para inhibir la producción de citocinas (por ejemplo, la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  y/o IFN- $\gamma$ ) *in vitro* usando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo.

La invención engloba además método para modular la actividad de los canales iónicos (por ejemplo, CRAC, TRPM4 y/o Kv1.3) *in vitro* usando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo.

Todos los métodos de esta invención se pueden poner en práctica con un compuesto de la invención solo, o en combinación con otros agentes, tales como otros agentes inmunosupresores, antiinflamatorios o contra enfermedades inmunitarias.

### **Descripción de los Dibujos**

La Figura 1 es una gráfica del % de inhibición de la corriente  $I_{CRAC}$  en células RBL y células T humanas primarias frente a la concentración del compuesto 31. La inhibición de la corriente  $I_{CRAC}$  por el inhibidor conocido de  $I_{CRAC}$ , SKF96365, se representa gráficamente como control positivo.

La Figura 2 es una gráfica del % de inhibición de la desgranulación en células RBL por los compuestos 31 y 66 a diversas concentraciones. La concentración a la cual se inhibe el 50% de la desgranulación es 0,38  $\mu$ M para el compuesto 31 y 0,43  $\mu$ M para el compuesto 66. Como control positivo, se muestra el porcentaje de inhibición de desgranulación a diversas concentraciones de SKF96365.

La Figura 3 es una gráfica de la producción de IL-2 con la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre tomadas de macacos antes de, y 1, 2 y 4 horas después de, recibir una infusión IV de CsA (control), compuesto 31 o compuesto 75.

La Figura 4 es una gráfica de la producción de TNF- $\alpha$  con la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre tomadas de macacos antes de, y 1, 2 y 4 horas después de, recibir una infusión IV de CsA (control), compuesto 31 o compuesto 75.

La Figura 5 es una gráfica de la producción de IL-2 con la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre tomadas de macacos antes de, y 1, 2 y 4 horas después de, recibir una dosis oral de CsA (control), compuesto 31 o compuesto 75.

La Figura 6 es una gráfica de la producción de TNF- $\alpha$  con la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre tomadas de macacos antes de, y 1, 2 y 4 horas después de, recibir una dosis oral de CsA (control), compuesto 31 o compuesto 75.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

#### **DEFINICIONES**

Excepto que se especifique de otro modo, las expresiones a continuación usadas aquí se definen como sigue:

5 Como se usa aquí, la expresión un “anillo aromático” o “arilo” significa un anillo o radical anular aromático, monocíclico o policíclico, que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toliilo, antaceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo, así como restos carbocíclicos benzocondensados, tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo. Un grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin limitación alquilo (preferiblemente, alquilo inferior o alquilo sustituido con uno o más halo), hidroxilo, alcoxi (preferiblemente, alcoxi inferior), alquiltio, ciano, halo, amino y nitro. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 6 átomos de carbono.

10 Como se usa aquí, el término “alquilo” significa un hidrocarburo no cíclico saturado, de cadena lineal o ramificado, que tiene típicamente de 1 a 10 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo; mientras que los alquilos ramificados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo, y similares. Los grupos alquilo incluidos en compuestos de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, ariloxi, ariltio, arilamino, carbociclilo, carbociclioxi, carbocicliitio, carbocicilamino, heterociclilo, heterociclioxi, heterocicilamino, heterocicliitio, y similares. Además, cualquier carbono en el segmento alquílico puede estar sustituido con oxígeno (=O), azufre (=S), o nitrógeno (=NR<sup>23</sup>, en el que R<sup>23</sup> es — H, un alquilo, acetilo, o aralquilo). Para los compuestos de esta invención se prefieren típicamente los alquilos inferiores.

El término alquileo se refiere a un grupo alquilo que tiene al menos dos puntos de unión a al

30 menos dos restos (por ejemplo, {-CH<sub>2</sub>-}, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), etc., en el que los corchetes indican los puntos de unión). Los grupos alquileo pueden estar sustituidos o no sustituidos.



Un grupo aralquilo se refiere a un grupo arilo que está unido a otro resto vía un enlazador de tipo alquileo. Los grupos aralquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “alcoxi”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo que está enlazado a otro resto a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

35 Como se usa aquí, la expresión “alqueniilo” significa un radical alquilo que tiene típicamente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los alqueniilos de cadena lineal o ramificados representativos incluyen viniilo, aliilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo, isobutileniilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-buteniilo, -metil-2-buteniilo, 2,3-dimetil-2-buteniilo, 1-hexeniilo, 2-hexeniilo, 3-hexeniilo, 1-hepteniilo, 2-hepteniilo, 3-hepteniilo, 1-octeniilo, 2-octeniilo, 3-octeniilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-deceniilo, 2-deceniilo, 3-deceniilo, y similares. Los grupos alqueniilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

40 Como se usa aquí, el término “alquinilo” significa un radical alquilo que tiene típicamente de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquinilos de cadena lineal o ramificados representativos incluyen acetileniilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo, 9-decinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

50 Como se usa aquí, el término “cicloalquilo” significa un radical alquilo cíclico saturado que tiene típicamente de 3 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquilos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutiilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo y ciclodecilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

55 Como se usa aquí, el término “bicicloalquilo” significa un sistema alquílico bicíclico que tiene típicamente de 8 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo alquílico cíclico saturado. Los bicicloalquilos representativos incluyen indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftiilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo, perhidronaftiilo, y similares. Los grupos bicicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa aquí, el término “cicloalqueno” significa un radical alquilo no aromático cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en el sistema cíclico y que tiene típicamente de 5 a 10 átomos de carbono. Los cicloalquenos representativos incluyen ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno, ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloheptatrieno, cicloocteno, ciclooctadieno, ciclooctatrieno, ciclooctatetraeno, ciclononeno, ciclononadieno, ciclododeceno, ciclododecadieno, y similares. Los grupos cicloalqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa aquí, el término “heterociclo” o “heterociclo” significa un anillo heterocíclico monocíclico (que tiene típicamente 3 a 10 miembros) el cual es un anillo saturado o un anillo no aromático insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 3 heteroátomos, y un heterociclo de 4 a 10 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado, oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo puede estar unido vía cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Los heterociclos representativos incluyen morfolino, tiomorfolino, pirrolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, benzo[1,3]dioxolilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopyrano, y similares. Un heteroátomo puede estar sustituido con un grupo protector conocido por los expertos normales en la técnica; por ejemplo, el hidrógeno en un nitrógeno puede estar sustituido por un grupo terc-butoxicarbonilo. Además, el heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (incluyendo sin limitación un átomo de halógeno, un radical alquilo, o un radical arilo). En esta definición sólo se contemplan los isómeros estables de tales grupos heterocíclicos sustituidos. Los grupos heterociclo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa aquí, el término “heteroaromático” o “heteroarilo” significa un anillo (o radical del mismo) heteroaromático monocíclico o policíclico que comprende miembros anulares de átomos de carbono y uno o más miembros anulares heteroatómicos (tales como, por ejemplo, oxígeno, azufre o nitrógeno). En una realización, el anillo heteroaromático se selecciona de anillos heteroarílicos de 5-8 miembros. En otra realización, el anillo heteroaromático es un anillo de 5 ó 6 miembros. En otra realización, el anillo heteroaromático tiene de 1 a alrededor de 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los heteroarílicos representativos incluyen piridilo, furilo, tiofeno, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolizino, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazino, pirimidino, pirazino, triazino, triazolilo, piridino, tiadiazolilo, pirazino, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, indolizino, imidazopiridinilo, isotiazolilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidilo, pirazolo[3,4]pirimidilo o benzo(b)tienilo, y similares. Estos grupos heteroarílicos (incluyendo indolizino cuando se menciona solo) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, incluyendo pero sin limitarse a amino, alquilamino, alcoxi, alquiltio, oxo, halo, acilo, nitro, hidroxilo, ciano, arilo, alquilarilo, arilo, ariltio, arilamino, carbociclo, carbociclotio, carbociclotio, carbociclotio, heterociclo, heterociclotio, heterociclotio, y similares. Los sustituyentes heteroarílicos particulares incluyen halo y alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más halo. Un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo heteroarilo que está unido a otro resto vía un enlazador de tipo alquilo. Los grupos heteroalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa aquí, el término “halógeno” o “halo” significa -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa aquí, el término el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo en el que uno o más -H está sustituido por un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br)CH<sub>3</sub>, -CHICH<sub>3</sub>, y similares.

Como se usa aquí, el término “haloalquilo” significa un grupo alquilo en el que uno o más -H está sustituido por un grupo halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen -OCF<sub>3</sub> y -OCHF<sub>2</sub>.

Como se usa aquí, el término “inferior” se refiere a un grupo que tiene hasta cuatro átomos. Por ejemplo, un “alquilo inferior” se refiere a un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y un “alqueno inferior” o “alquino inferior” se refiere a un radical alqueno o alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Se prefieren típicamente los sustituyentes inferiores.

Cuando un sustituyente particular aparece múltiples veces en una estructura o resto dado, la identidad del sustituyente es independiente en cada caso, y puede ser la misma o diferente de las otras apariciones de ese sustituyente en la estructura o resto. Además, se prefieren sustituyentes individuales en las realizaciones específicas y compuestos ejemplares de esta invención en combinación con otros sustituyentes en los compuestos de esta invención, incluso si tales sustituyentes individuales no se señalan expresamente como preferidos o no se muestran expresamente en combinación con otros sustituyentes.

Los compuestos de la invención se definen aquí por sus estructuras químicas y/o nombres químicos. Cuando un compuesto se cita tanto por su estructura química como por su nombre químico, y existe un conflicto entre la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

Los sustituyentes adecuados para un grupo alquilo, alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluyen cualquier sustituyente que formará un compuesto estable de la invención. Los ejemplos de sustituyentes para un alquilo, alquileo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo incluyen un alquilo, un alquileo, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclilo, un arilo, un heteroarilo, un aralquilo, un heteraralquilo, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)_pNR_1R_2$ , en los que  $R_1$  y  $R_2$ , para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y  $R_4$  y  $R_5$ , para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquino opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido.

Además, alquilo, cicloalquilo, alquileo, heterociclilo, y cualquier porción saturada de los grupos alqueno, cicloalqueno, alquino, aralquilo y heteroaralquilo, también pueden estar sustituidos con  $=O$ ,  $=S$ ,  $=N-R_4$ .

Cuando un grupo heterociclilo, heteroarilo o heteroaralquilo contiene un átomo de nitrógeno, puede estar sustituido o no sustituido. Cuando un átomo de nitrógeno en el anillo aromático de un grupo heteroarílico tiene un sustituyente, el nitrógeno puede ser un nitrógeno cuaternario.

Las elecciones y combinaciones de sustituyentes y variables ideadas por esta invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la fabricación, y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para que sea útil para los fines detallados aquí (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Típicamente, tales compuestos son estables a una temperatura de  $40^\circ C$  o menos, en ausencia de humedad excesiva, durante al menos una semana. Tales elecciones y combinaciones serán manifiestas para los expertos normales en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

Excepto que se indique de otro modo, los compuestos de la invención que contienen grupos funcionales reactivos (tales como (sin limitación) restos carboxi, hidroxilo, y amino) también incluyen derivados protegidos de los mismos. "Derivados protegidos" son aquellos compuestos en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con uno o más grupos protectores. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, terc-butilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para los grupos amino y amido incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen bencilo y similares. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos normales en la técnica, e incluyen aquellos encontrados en T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cuyas enseñanzas se incorporan aquí como referencia.

Como se usa aquí, la expresión "compuesto(s) de esta invención" y términos similares se refieren a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, y también incluyen derivados protegidos de los mismos.

Habitualmente, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se puede hidrolizar, oxidar, o de otro modo reaccionar en condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proporcionar un compuesto de esta invención. Los profármacos sólo se pueden hacer activos con tal reacción en condiciones biológicas, pero pueden tener actividad en sus formas no reaccionadas. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, análogos o derivados de compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XXI) que comprenden restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídos biohidrolizables, y análogos de fosfato biohidrolizables. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos de una o más de las fórmulas (I) a (XXI) que comprenden restos  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-ONO$  u  $-ONO_2$ . Los profármacos se pueden preparar típicamente usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª ed.).

Como se usa aquí, y excepto que se indique de otro modo, las expresiones "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureído biohidrolizable" y "análogo de fosfato biohidrolizable" significan una amida, éster, carbamato, carbonato, ureído, o análogo de fosfato, respectivamente, que: 1) no destruye la actividad biológica del compuesto y confiere

con ese compuesto propiedades ventajosas *in vivo*, tales como captación, duración de la acción, o comienzo de la acción; o 2) es por sí mismo biológicamente inactivo pero se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo. Los ejemplos de amidas biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilamidas inferiores, amidas de  $\alpha$ -aminoácidos, alcoxiacilamidas, y alquilaminoalquilcarbonilamidas. Los ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo, y ésteres de colina. Los ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, pero no se limitan a, alquilaminas inferiores, etilendiaminas sustituidas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas, y politeraminas.

Como se usa aquí, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal formada a partir de un ácido y un grupo básico de uno de los compuestos de una de las fórmulas (I) a (XVIII). Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal preparada a partir de un compuesto de una de las fórmulas (I) a (XVIII) que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio, y litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo, tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas no sustituidas o hidroxisustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alquilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquilo inferior-N-(hidroxialquilo inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina, o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Como se usa aquí, la expresión “solvato farmacéuticamente aceptable” es un solvato formado por la asociación de una o más moléculas de disolvente con una o más moléculas de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII). El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similar).

Como se usa aquí, el término “asma” significa una enfermedad, trastorno o afección pulmonar caracterizada por obstrucción reversible de las vías respiratorias, inflamación de las vías respiratorias, y sensibilidad aumentada de las vías respiratorias a una variedad de estímulos.

“Inmunosupresión” se refiere a una alteración de cualquier componente del sistema inmunitario que da como resultado una función inmunitaria disminuida. Esta alteración se puede medir por medios convencionales, incluyendo ensayos de sangre completa de la función linfocítica, detección de la proliferación de linfocitos y evaluación de la expresión de los antígenos de las superficies de las células T. Un método específico es el ensayo de respuesta a anticuerpo primario (IgM) anti-glóbulo rojo de oveja (SRBC) (habitualmente denominado como el ensayo de placa). Este y otros métodos se describen en Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., y Rosenthal, G.J. (1992). “Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests”. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210. La medida de la respuesta inmunitaria a un inmunógeno dependiente de células T es otro ensayo particularmente útil (Dean, J.H., House, R.V. y Luster, M.I. (2001). “Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals”. En *Principles and Methods of Toxicology: Cuarta Edición* (A.W. Hayes, Ed.), p. 1415-1450, Taylor y Francis, Philadelphia, Pensilvania).

Los compuestos de esta invención pueden ser útiles para tratar trastornos inmunitarios. Como se usa aquí, la expresión “trastorno inmunitario” y expresiones similares significan una enfermedad, trastorno o afección provocados por el sistema inmunitario de un animal, incluyendo trastornos autoinmunitarios. Los trastornos inmunitarios incluyen aquellas enfermedades, trastornos o afecciones que tienen un componente inmunitario, y aquellos que están sustancial o totalmente mediados por el sistema inmunitario. Los trastornos autoinmunitarios son aquellos en los que el propio sistema inmunitario del animal se ataca a sí mismo, dirigiéndose de ese modo contra las células, tejidos, y/u órganos del cuerpo del propio animal. Por ejemplo, la reacción autoinmunitaria está dirigida contra el cerebro en esclerosis múltiple, y al intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunitarios, tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra puede tener afectadas la piel, el riñón, y los pulmones. Finalmente, el daño a ciertos tejidos por el sistema inmunitario puede ser permanente, como con la destrucción de células del páncreas productoras de insulina en diabetes mellitus tipo 1. Los trastornos autoinmunitarios específicos que se pueden mejorar usando los compuestos y métodos de esta invención incluyen sin limitación trastornos autoinmunitarios del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia grave, neuropatías autoinmunitarias tales como Guillain-Barré, y uveítis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmunitaria), trastornos autoinmuni-

5           tarios de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunitarios de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunitarios del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmunitaria), trastornos autoinmunitarios de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunitariamente, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitarias, y trastorno autoinmunitario de la glándula suprarrenal); y trastornos autoinmunitarios de múltiples órganos (incluyendo enfermedades del tejido conjuntivo y del sistema musculoesquelético) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren). Además, otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad del injerto contra el anfitrión y trastornos alérgicos, también están incluidas en la definición aquí de trastornos inmunitarios. Debido a que un número de trastornos inmunitarios están provocados por la inflamación, hay cierto solapamiento entre trastornos que se consideran trastornos inmunitarios y trastornos inflamatorios. Para los fines de esta invención, en el caso de tal trastorno que se solape, se puede considerar un trastorno inmunitario o un trastorno inflamatorio. "Tratamiento de un trastorno inmunitario" se refiere habitualmente a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, que tiene un trastorno inmunitario, un síntoma de tal enfermedad o una predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmunitario, su síntoma, o su predisposición.

20           Como se usa aquí, la expresión "trastorno alérgico" significa una enfermedad, afección o trastorno asociado con una respuesta alérgica frente a sustancias normalmente inocuas. Estas sustancias se pueden encontrar en el entorno (tales como contaminantes del aire de interiores y aeroalérgenos), o pueden ser no medioambientales (tales como aquellos que provocan alergias dermatológicas o alimentarias). Los alérgenos pueden entrar en el cuerpo a través de un número de rutas, incluyendo inhalación, ingestión, contacto con la piel, o inyección (incluyendo la picadura de un insecto). Muchos trastornos alérgicos están relacionados con atopía, una predisposición a generar el anticuerpo alérgico IgE. Debido a que IgE es capaz de sensibilizar a los mastocitos en cualquier parte del cuerpo, los individuos atópicos a menudo expresan la enfermedad en más de un órgano. Generalmente, los trastornos alérgicos incluyen cualquier hipersensibilidad que se produce con la reexposición al alérgeno sensibilizador, lo que a su vez provoca la liberación de mediadores inflamatorios. Los trastornos alérgicos incluyen sin limitación rinitis alérgica (por ejemplo, fiebre del heno), sinusitis, rinosinusitis, otitis media crónica o recurrente, reacciones a fármacos, reacciones a picaduras de insectos, reacciones al látex, conjuntivitis, urticaria, anafilaxis y reacciones anafilactoides, dermatitis atópica, asma y alergias alimentarias.

35           Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar trastornos inflamatorios. Como se usa aquí, un "trastorno inflamatorio" significa una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por inflamación del tejido corporal, o que tiene un componente inflamatorio. Aquellos incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Los ejemplos de tales trastornos inflamatorios incluyen: rechazo de trasplante; trastornos inflamatorios crónicos de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades óseas asociadas con la resorción ósea aumentada; enfermedades inflamatorias del intestino tales como ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett, y enfermedad de Crohn; trastornos pulmonares inflamatorios tales como asma, síndrome disneico del adulto, y enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; trastornos inflamatorios del ojo, incluyendo distrofia córnea, tracoma, oncocerciasis, uveítis, oftalmítis y endoftalmítis simpática; trastornos inflamatorios cónicos de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; tuberculosis; lepra; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; trastornos inflamatorios de la piel, que incluyen esclerodermatitis, psoriasis y eccema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiélitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis vírica o autoinmunitaria; trastornos autoinmunitarios, vasculitis por complejos inmunitarios, lupus sistémico y eritematodes; lupus eritematoso sistémico (SLE); y enfermedades inflamatorias del corazón tales como cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis); así como otras diversas enfermedades con componentes inflamatorios significativos, incluyendo preeclamsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, cáncer). También puede haber una inflamación sistémica del organismo, ejemplificada por choque por bacterias grampositivas o gramnegativas, choque hemorrágico o anafiláctico, o choque inducido por quimioterapia contra el cáncer en respuesta a citocinas proinflamatorias, por ejemplo choque asociado con citocinas proinflamatorias. Tal choque se puede inducir, por ejemplo, mediante un agente quimioterapéutico usado en la quimioterapia contra el cáncer. "Tratamiento de un trastorno inflamatorio" se refiere habitualmente a administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto, que tiene un trastorno inflamatorio, un síntoma de tal trastorno o una predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno inflamatorio, su síntoma, o su predisposición.

65           Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto en la que se logra un resultado beneficioso cuando el compuesto se administra a un sujeto, o, como alternativa, la cantidad de compuesto que posee una actividad deseada in vivo o in vitro. En el caso de trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios

rios, un resultado clínico beneficioso incluye la reducción en el grado o gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno, y/o un incremento en la longevidad y/o calidad de vida del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o afección, y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de trastorno inflamatorio o trastorno autoinmunitario, o del grado de inmunosupresión buscado. El experto será capaz de determinar las dosis apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las cantidades eficaces de los compuestos descritos oscilan típicamente entre alrededor de 1 mg/mm<sup>2</sup> por día y alrededor de 10 gramos/mm<sup>2</sup> por día, y preferiblemente entre 10 mg/mm<sup>2</sup> por día y alrededor de 1 gramo/mm<sup>2</sup>.

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces, y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (*es decir* isómeros geométricos), enantiómeros, o diastereómeros. Según esta invención, las estructuras químicas representadas aquí, que incluyen los compuestos de esta invención, engloban todos los enantiómeros y estereoisómeros correspondientes de los compuestos, esto es, tanto la forma estereómeramente pura (*por ejemplo*, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como mezclas enantioméricas, diastereoméricas, e isómeras geométricas. En algunos casos, un enantiómero, diastereómero, o isómero geométrico poseerá actividad superior o una toxicidad o perfil cinético mejorado en comparación con los otros. En esos casos, se prefieren tales enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos de un compuesto de esta invención.

La expresión "inhibir la producción de IL-2" y expresiones similares significan inhibir la síntesis de IL-2 (por ejemplo inhibiendo la transcripción (expresión del ARNm) o traducción (expresión de la proteína)) y/o inhibiendo la secreción de IL-2 en una célula que tiene la capacidad para producir y/o segregar IL-2 (por ejemplo, linfocito T). Igualmente, la expresión "inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$  o IFN- $\gamma$ " significa inhibir la síntesis (por ejemplo inhibiendo la transcripción, o traducción) y/o inhibir la secreción en una célula que tiene la capacidad para producir y/o segregar estas citocinas.

Como se usa aquí, una composición que comprende "sustancialmente" un compuesto significa que la composición contiene más de alrededor de 80% en peso, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso, e incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso del compuesto.

Como se usa aquí, una composición que está "sustancialmente libre" de un compuesto significa que la composición contiene menos de alrededor de 20% en peso, más preferiblemente menos de alrededor de 10% en peso, incluso más preferiblemente menos de 5% en peso, y lo más preferible menos de alrededor de 3% en peso del compuesto.

Como se usa aquí, una reacción que está "sustancialmente terminada" significa que la reacción contiene más de alrededor de 80% en peso del producto deseado, más preferiblemente más de alrededor de 90% en peso del producto deseado, incluso más preferiblemente más de alrededor de 95% en peso del producto deseado, y lo más preferible más de alrededor de 97% en peso del producto deseado.

Como se usa aquí, una mezcla racémica significa alrededor de 50% de un enantiómero y alrededor de 50% de su enantiómero correspondiente con relación a todos los centros quirales en la molécula. La invención engloba todas las mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas, diastereoméricamente puras, diastereoméricamente enriquecidas, y racémicas de los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XXI).

Las mezclas enantiómeras y diastereómeras se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes por métodos bien conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía de líquidos de altas prestaciones en fase quiral, cristalizando el compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y diastereómeros también se pueden obtener a partir de intermedios reactivos y catalizadores diastereómera o enantioméricamente puros, mediante métodos de síntesis asimétrica bien conocidos.

Cuando se administran a un paciente, *por ejemplo* a un animal no humano para uso veterinario o para mejora del ganado, o a un ser humano para uso clínico, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma aislada, o como la forma aislada en una composición farmacéutica. Como se usa aquí, "aislada" significa que los compuestos de la invención están separados de otros componentes de (a) una fuente natural, tal como una planta o célula, preferiblemente cultivo bacteriano, o (b) una mezcla de reacción química orgánica sintética. Preferiblemente, vía técnicas convencionales, los compuestos de la invención se purifican. Como se usa aquí, "purifican" significa que, cuando se aísla, el aislado contiene al menos 95%, preferiblemente al menos 98%, de un compuesto individual de la invención por peso del aislado.

Sólo se contemplan aquellas elecciones y combinaciones de sustituyentes que den como resultado una estructura estable. Tales elecciones y combinaciones serán manifiestas para los expertos nor-

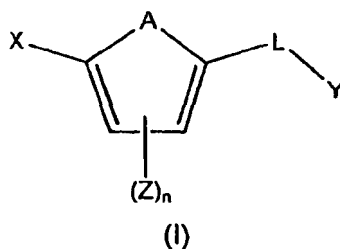
males en la técnica, y se pueden determinar sin experimentación excesiva.

La invención se puede entender de forma más completa haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que pretenden ejemplificar realizaciones no limitantes de la invención.

## 5 REALIZACIONES ESPECÍFICAS

La invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son particularmente útiles para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios.

En una realización de la invención, se usan compuestos de fórmula (I):



10 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en un método in vitro para inhibir la activación de células inmunitarias, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizinilo opcionalmente sustituido;

15 Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

A es —CH=CH-, —CZ=CH- o —CH=CZ-;

20 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, —C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, —OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, —C(O)R<sub>4</sub>, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-SR<sub>4</sub>, —C(O)OR<sub>4</sub>, —OC(O)R<sub>4</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, —NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, —S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o —S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

25 L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>- y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

30 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

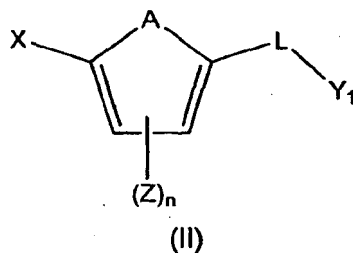
35 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

40 p es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula estructural (II):





y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

X, A, Z, L, y n son como se definen para la fórmula (I); e

5 Y<sub>1</sub> es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1-4</sub>;

En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

1) Y<sub>1</sub> no es un heteroarilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

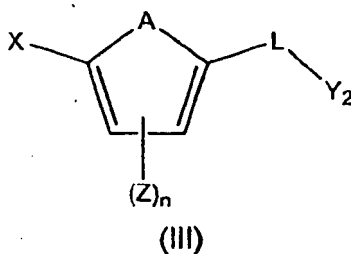
10 2) cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, p-(benzamido)fenilo sustituido o p-carboxifenilo, Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

15 3) cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido;

4) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con — S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y/o

5) X no es un nitrofenilo cuando Y<sub>1</sub> es un 1H-pirazolilo sustituido.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (III):



20

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

X, A, Z, L y n son como se definen en la fórmula (I); e

Y<sub>2</sub> es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido.

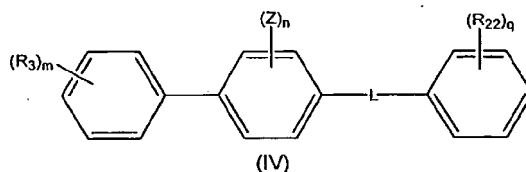
25 En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

1) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con —CN o — S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

2) Y<sub>2</sub> no es un 4,5-dihidroisoxazolilo que está sustituido además con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y/o

3) Y<sub>2</sub> no es un ciclopentenilo sustituido.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (IV):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

L, Z y n son como se definen en la fórmula (I);

5 R<sub>3</sub> y R<sub>22</sub>, para cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y p son como se definen anteriormente; y

m y q son cada uno, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 5.

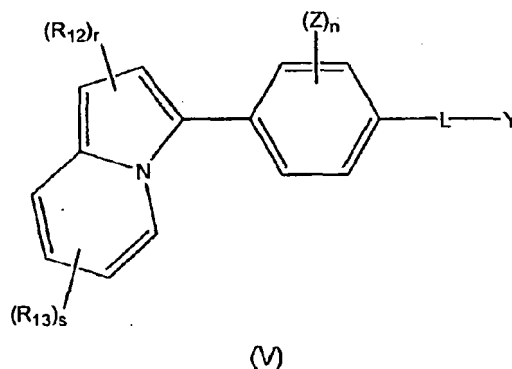
En esta realización, se satisfacen las siguientes condiciones:

15 1) cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y o Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

20 2) X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y o Y<sub>1</sub> no es no es un fenilo sustituido o no sustituido; y/o

3) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (V):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

25 Y, L, Z y n son como se definen en la fórmula (I);

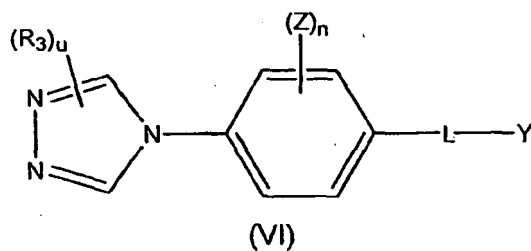
30 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, para cada caso, son independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y p son como se definen anteriormente;

r es 0, 1 ó 2; y

35 s es 0 o un número entero de 1 a 4.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (VI):



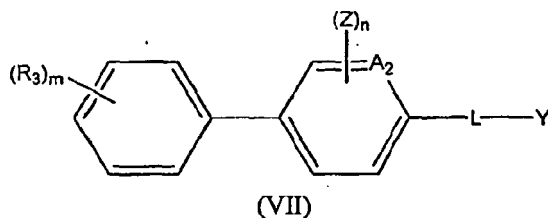
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

Y, Z, L, y n son como se definen para la fórmula (I);

5  $R_3$  es como se define para la fórmula (IV); y

u es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (VII):



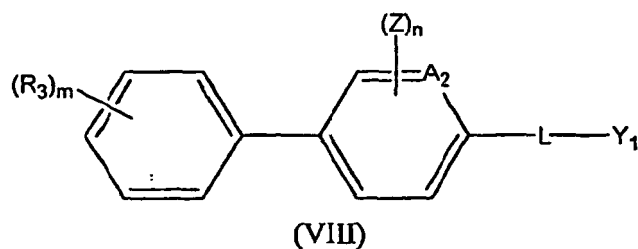
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

10 Y, Z, L y n son como se definen en la fórmula (I);

$A_2$  es CH o CZ; y

$R_3$  y m son como se definen en la fórmula (IV).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (VIII):



15 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

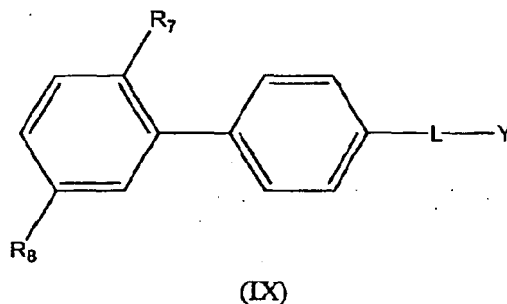
L, Z y n son como se definen en la fórmula (I);

$Y_1$  es como se define en la fórmula (II);

$R_3$  y m son como se definen en la fórmula (IV); y

$A_2$  es como se define en la fórmula (VII).

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (IX):

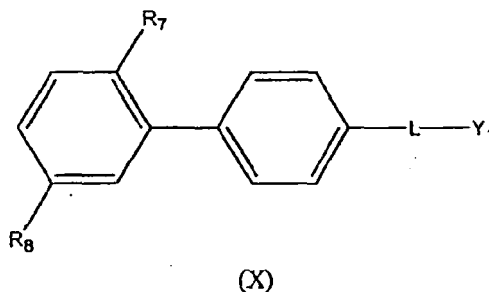


y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

Y e L son como se definen en la fórmula (I); y

- 5  $R_7$  y  $R_8$  son cada uno independientemente -H, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con la condición de que al menos uno de  $R_7$  o  $R_8$  no sea -H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (X):



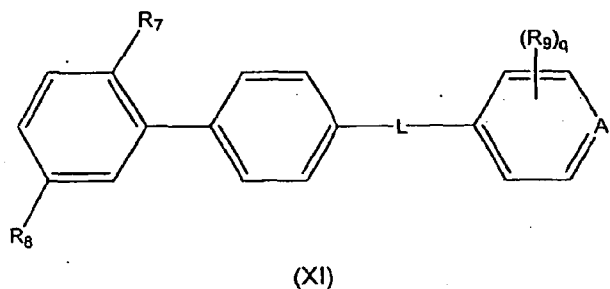
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

- 10 L es como se define para la fórmula (I);

$Y_1$  es como se define para la fórmula (II)

$R_7$  y  $R_8$  son como se definen para la fórmula (IX).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XI):



- 15 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

L es como se define para la fórmula (I);

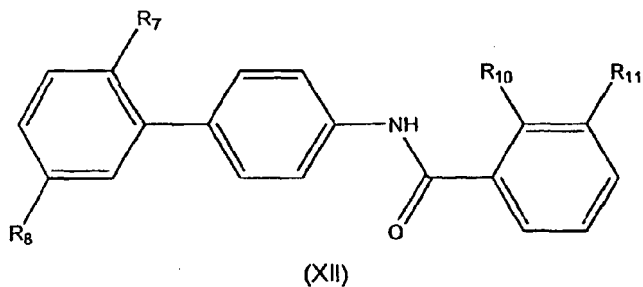
$R_7$  y  $R_8$  son como se definen para la fórmula (IX);

$A_1$  es CH, CR<sub>9</sub>, N o N→O;

- 20  $R_9$ , para cada caso, es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y

q es 0 o un número entero de 1 a 5.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XII):

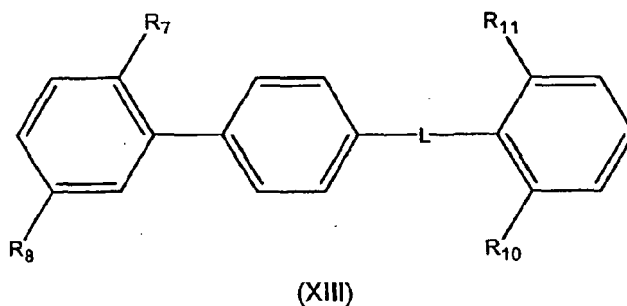


y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se definen en la fórmula (IX); y

- 5 R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno independientemente -F, -Cl, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XIII):



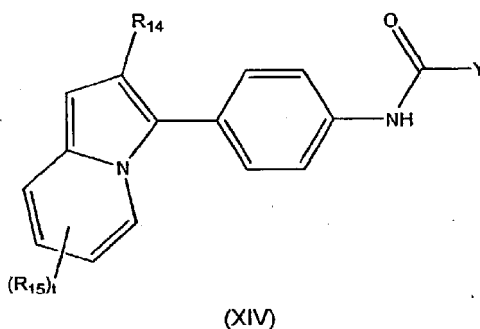
y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

- 10 L es como se define para la fórmula (I);

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son como se definen para la fórmula (IX); y

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son como se definen en la fórmula (XII).

En una realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XIV):



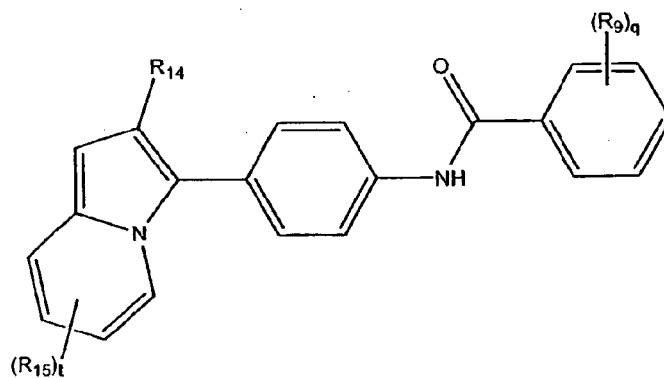
- 15 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

Y es como se define para la fórmula (I);

R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son cada uno independientemente -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F, -Cl, o -C(O)OCH<sub>3</sub>; y

t es 0, 1 ó 2.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XV):



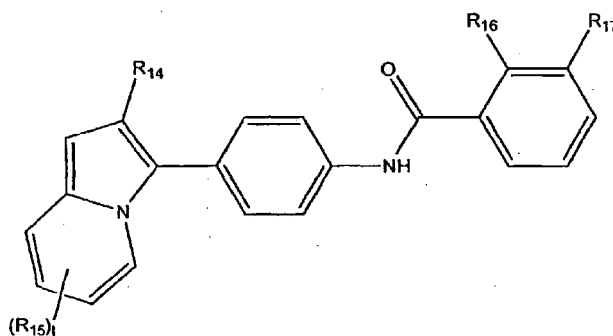
(XV)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

R<sub>9</sub> y q son como se definen para la fórmula (XI); y

- 5 R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y t son como se definen para la fórmula (XIV).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XVI):



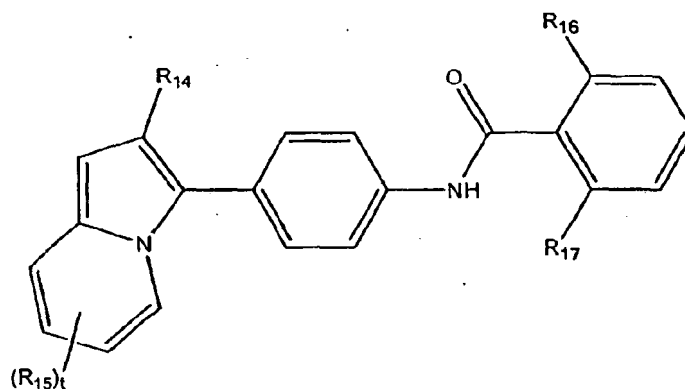
(XVI)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y t son como se definen para la fórmula (XIV); y

- 10 R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son cada uno, independientemente, -F o -OCH<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XVII):



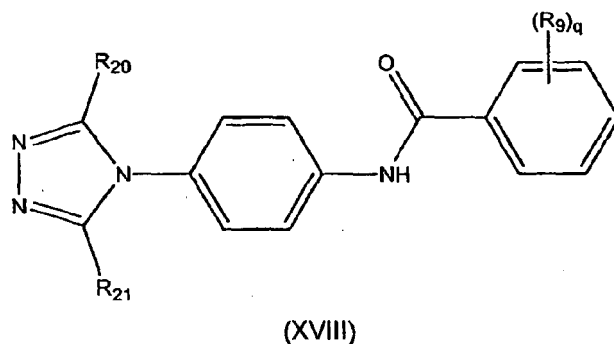
(XVII)

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> y t son como se definen para la fórmula (XIV); y

- 15 R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son como se definen para la fórmula (XVI).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (XVIII):

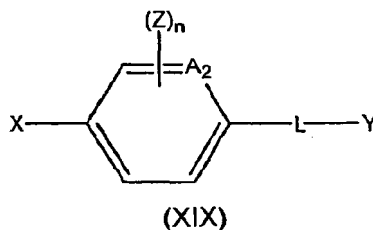


y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

$R_9$  y  $q$  son como se definen para la fórmula (XI); y

- 5  $R_{20}$  y  $R_{21}$  son cada uno, independientemente, -H, -F, -Cl, un alquilo inferior, tiofenilo, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub>;

Una clase diferente de compuestos está representada por la fórmula (XIX):

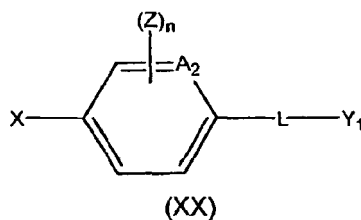


y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

- 10 X, Y, L, Z y n son como se definen para la fórmula (I); y

$A_2$  es como se define para la fórmula (VII).

Otros compuestos diferentes están representados por la fórmula (XX):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, en la que:

- 15 X, L, Z y n son como se definen para la fórmula (I);

$Y_1$  es como se define en la fórmula (II); y

$A_2$  es como se define para la fórmula (VII).

Los compuestos descritos anteriormente están representados por la fórmula (XX), como se define anteriormente, en la que se satisfacen una o más (por ejemplo, todas) de las siguientes condiciones:

- 20 1)  $Y_1$  no es un heteroarilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

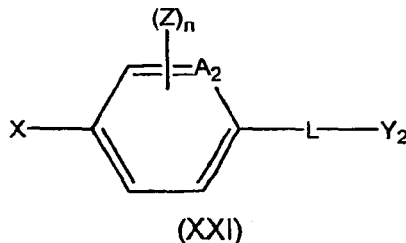
- 25 2) cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y no es un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, a 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

3) cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y<sub>1</sub> no es un fenilo sustituido o no sustituido;

4) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y/o

5) X no es un nitrofenilo cuando Y<sub>1</sub> es un 1H-pirazolilo sustituido.

5 Otros compuestos diferentes están representados por la fórmula (XXI):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, y profármacos de los mismos, en la que:

X, L, Z y n son como se definen para la fórmula (I);

Y<sub>2</sub> es como se define en la fórmula (III); y

10 A<sub>2</sub> es como se define para la fórmula (VII).

Los compuestos citados anteriormente están representados por la fórmula (XXI), como se define anteriormente, en la que se satisfacen una o más (por ejemplo, todas) de las siguientes condiciones:

1) X no es un fenilo que está sustituido en la posición orto con —CN o —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

15 2) Y<sub>2</sub> no es un 4,5-dihidroisoxazililo que está sustituido además con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y/o

3) Y<sub>2</sub> no es un ciclopentenilo sustituido.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos seleccionados del siguiente grupo:

3-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

3-Fluoro-N-(2'-metil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

20 3-Fluoro-N-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

N-(2,2'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;

N-[4-(1,2-Dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-fenil]-2,3-difluorobenzamida;

Dimetilamida del ácido 4'-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bifenil-2-carboxílico;

N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;

25 N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

4-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

4-Trifluorometil-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;

30 (2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;

(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

2,3-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,5-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(3-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;



- N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 5 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-6'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 (2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico;  
 (2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico;  
 10 (2'-Cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(5'-Ciano-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 15 N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 (4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico,  
 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 20 N-[4-(3-ciano-5-trifluorometil-pirid-2-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxi-benzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido [1,2,3]-tiadiazol-4-carboxílico;  
 25 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico;  
 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxibenzamida;  
 N-(2'-metoxi-5'-metil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 30 N-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-hidroxibenzamida;  
 N-(2'-metoxi-5'-acetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico;  
 35 N-(2',4',5'-trimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dimetilbenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-clorobenzamida;

- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-fluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-metoxibenzamida;  
 (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;  
 N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2-metilbenzamida;
- 5 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-piridin-3-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;  
 (2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 10 (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 15 (2',5'-dimetilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-acetilbifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-difluorometoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-trifluorometoxibifenil-4-il}-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- 20 (2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-etil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-isopropil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 N-{5-(2',5'-dimetoxifenil)-pirid-2-il}-2-metil-benzamida;
- 25 (2',5'-dietilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-metoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 {2'-(N-dimetilamino)-5'-carbetoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-etoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 N-(2'-dimetoxi-5'-clorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 30 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,4,5-trifluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;  
 N-(2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;  
 N-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;  
 N-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 35 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 2,5-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 3,4-dimetoxi-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 N-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluorobenzamida;

- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 5 N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 10 2,3-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 15 2,6-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 20 N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 25 N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 30 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- 35 Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 40 2,4,5-trifluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,3-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

- N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;  
 N-(2'-trifluorometil-5'-metil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;  
 Sal de HCl de la N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;  
 5 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;  
 Sal de HCl de la N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;  
 N',N'-dietil-N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)urea;  
 2,3-difluoro-N-[4-(2-trifluoro-metil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 Amida del ácido 4-metil-N-[4-(2-metil-indolizin-3-il)-fenil][1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y

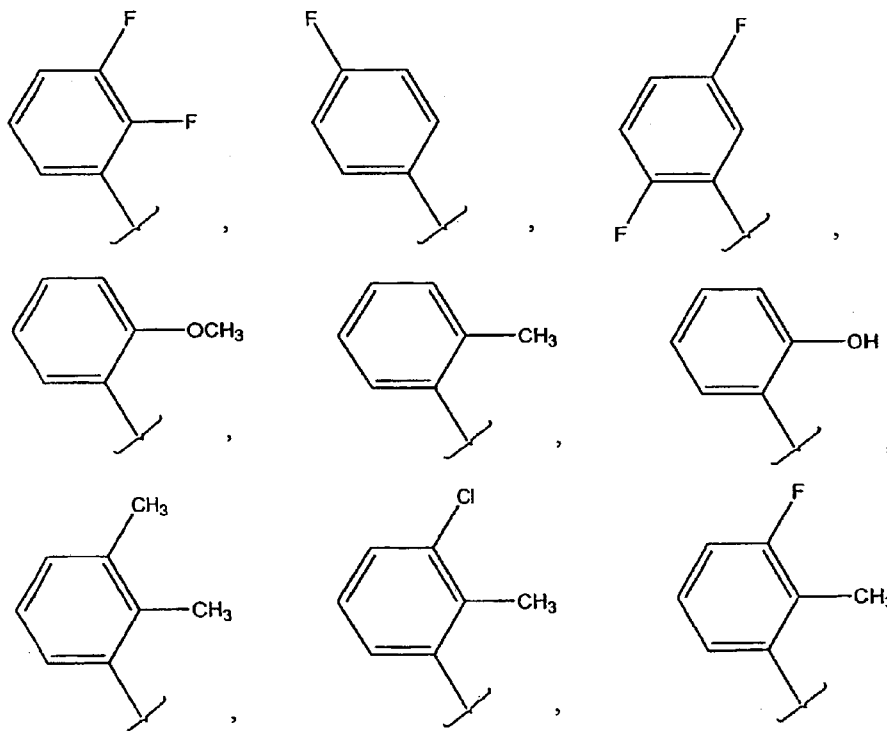
10 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, clatratos, y profármacos de los mismos.

Compuestos particulares de una cualquiera de las fórmulas (II) a (XVIII) incluyen aquellos en los que:

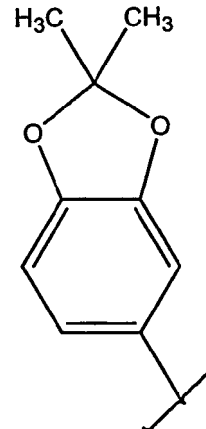
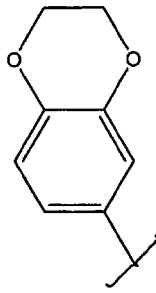
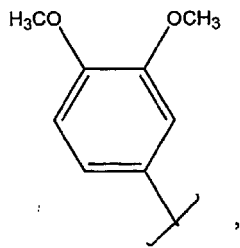
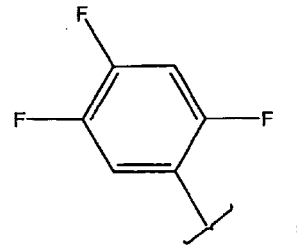
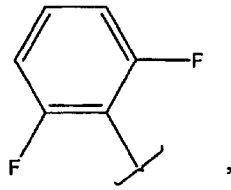
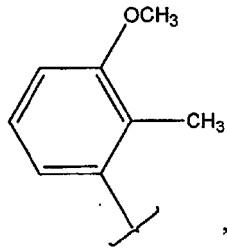
A es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CZ}=\text{CH}-$  o  $-\text{CH}=\text{CZ}-$ ;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-\text{NHC}(\text{O})-$  o  $-\text{NHCH}_2-$ ;

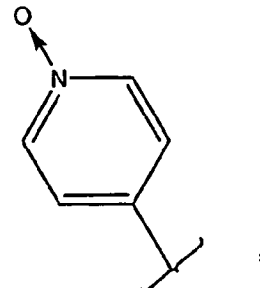
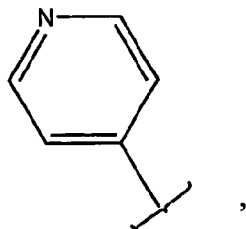
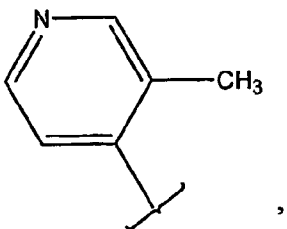
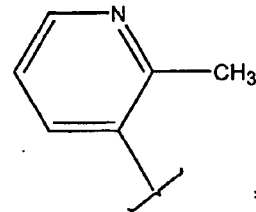
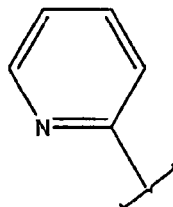
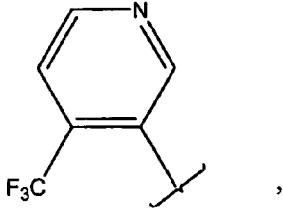
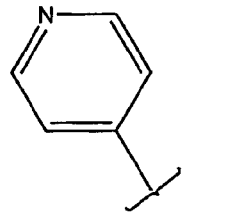
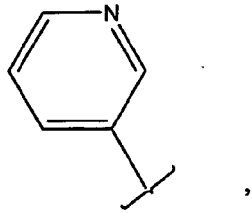
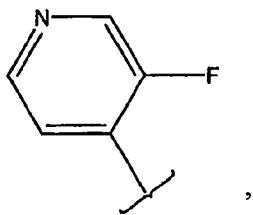
- 15 Y o  $Y_1$  es un arilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o Y o  $Y_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un tiofenilo opcionalmente sustituido, [1,2,3]tiadiazolilo, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo, quinolinilo, imidazolilo o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina; o Y o  $Y_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un [1,2,3]tiadiazolilo opcionalmente sustituido; o Y o  $Y_1$  es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo, tiadiazolilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, imidazolilo, pirazolilo o pirazinilo), cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 (por ejemplo, 1-2) sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  (por ejemplo, metilo o etilo), alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  halogenado (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), o alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ; o Y o  $Y_1$  se selecciona del grupo que consiste en:
- 20

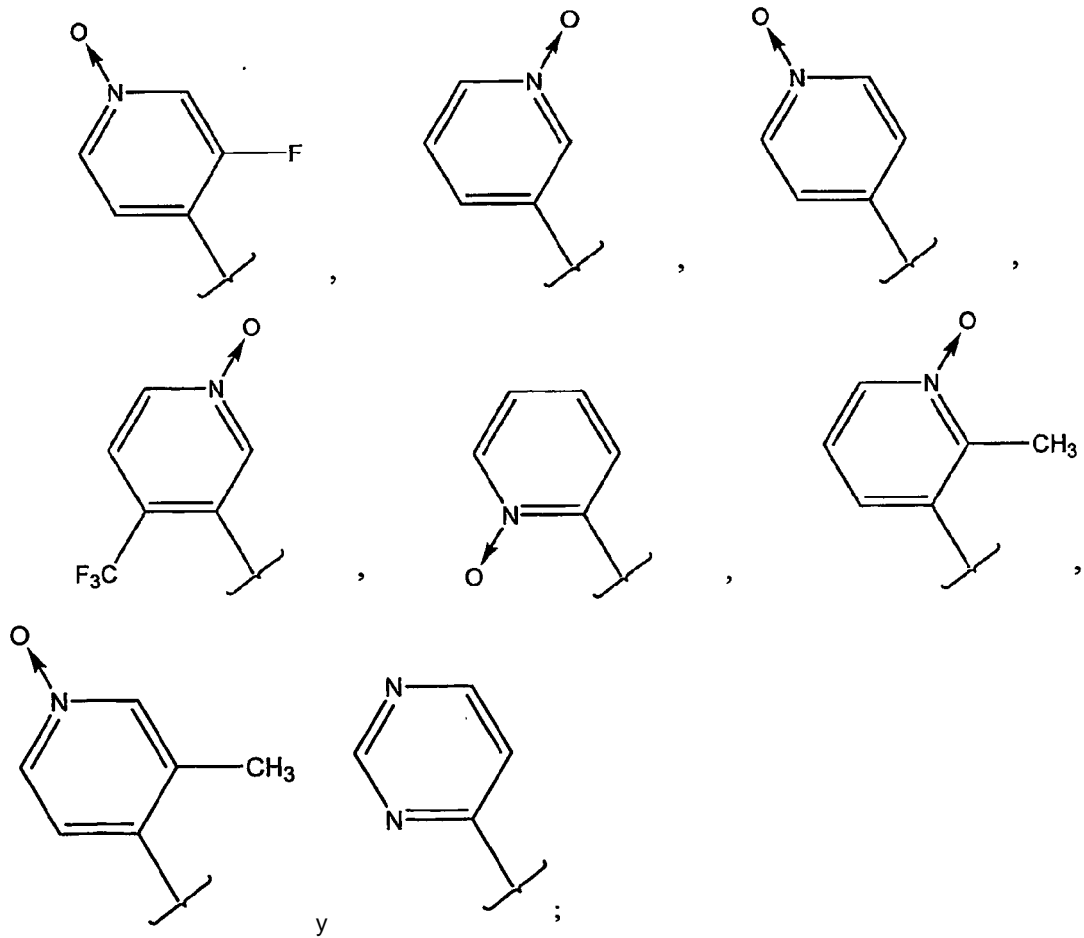


25

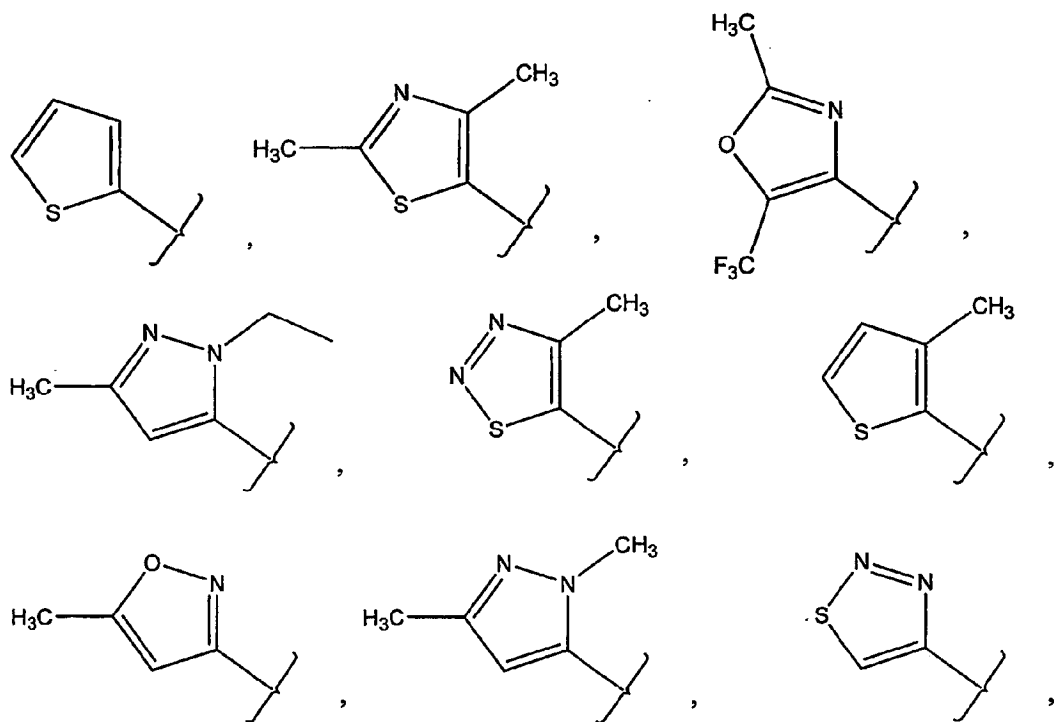


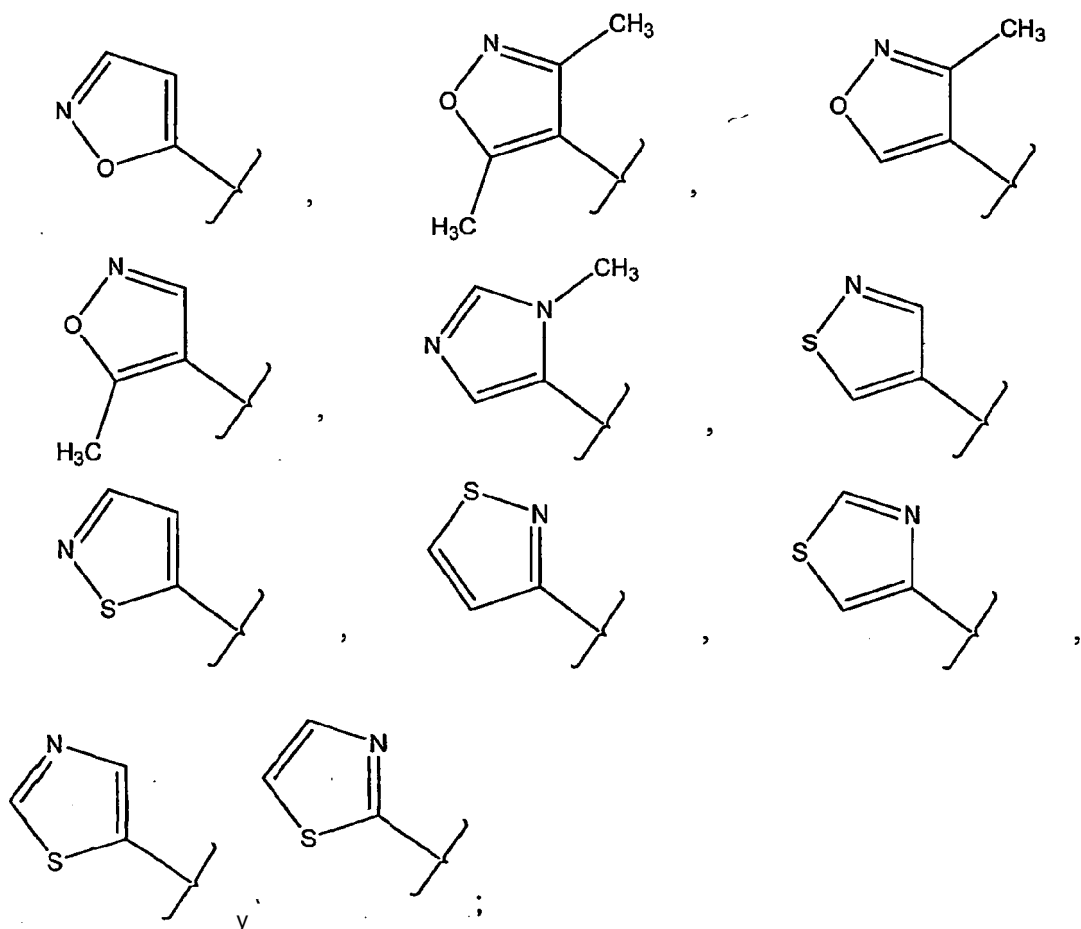
o Y o Y<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en:





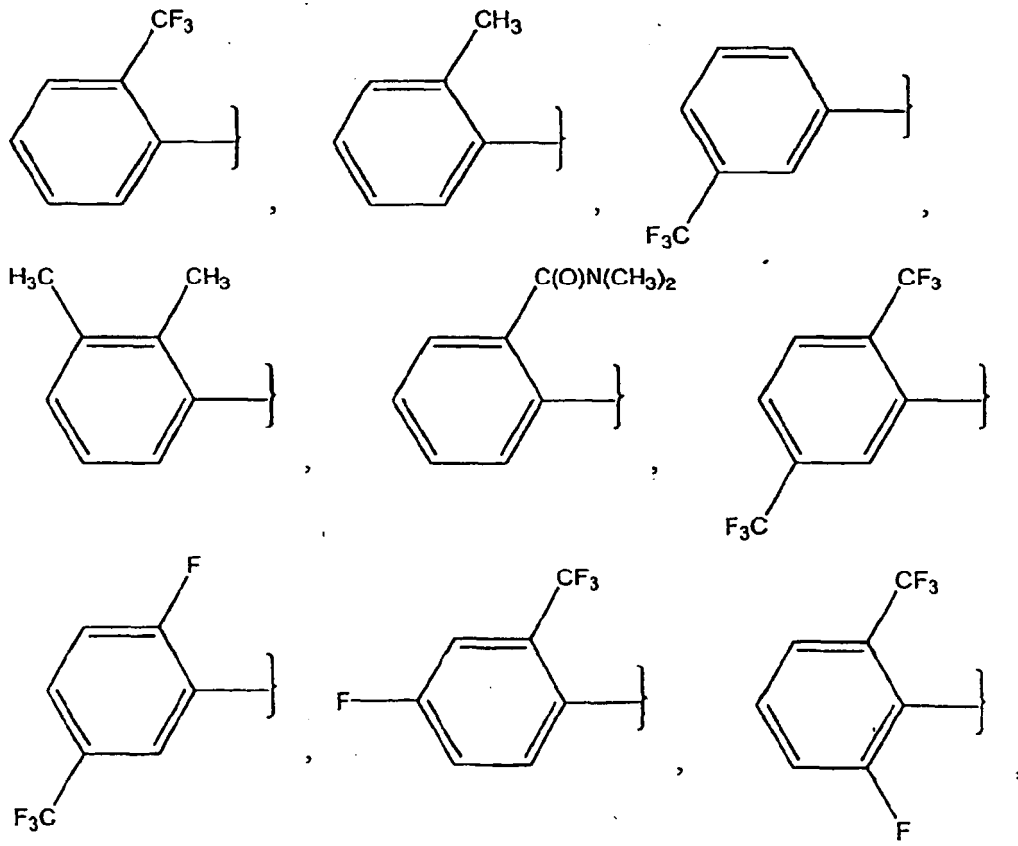
o Y o Y1 se selecciona del grupo que consiste en:



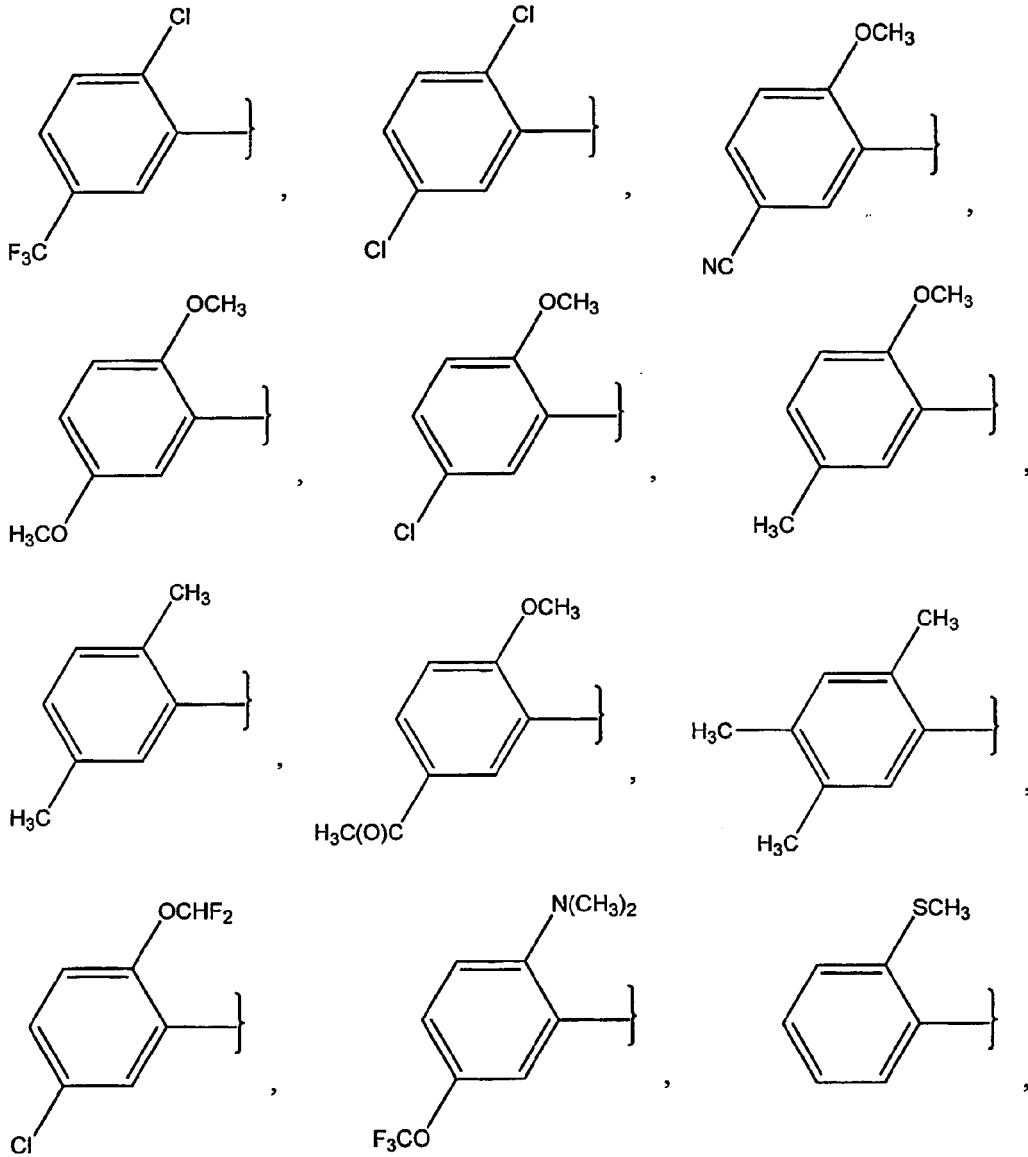


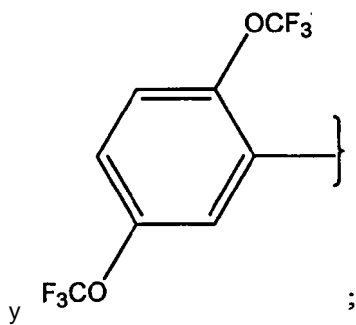
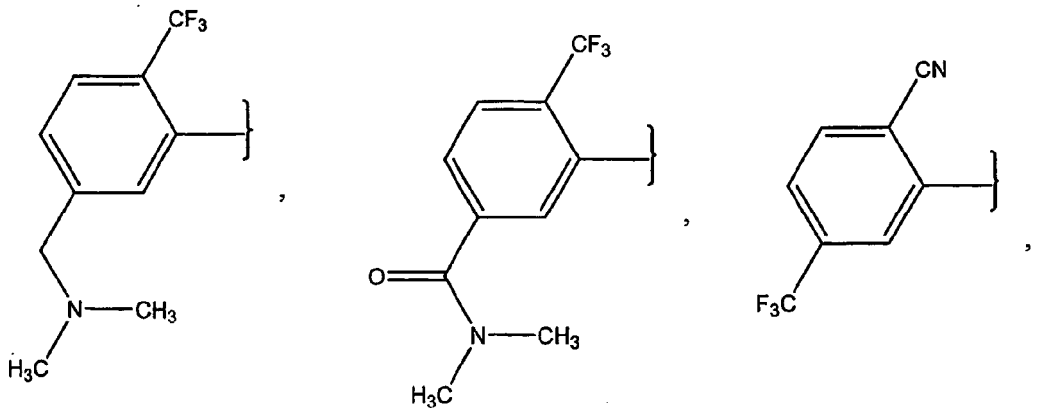
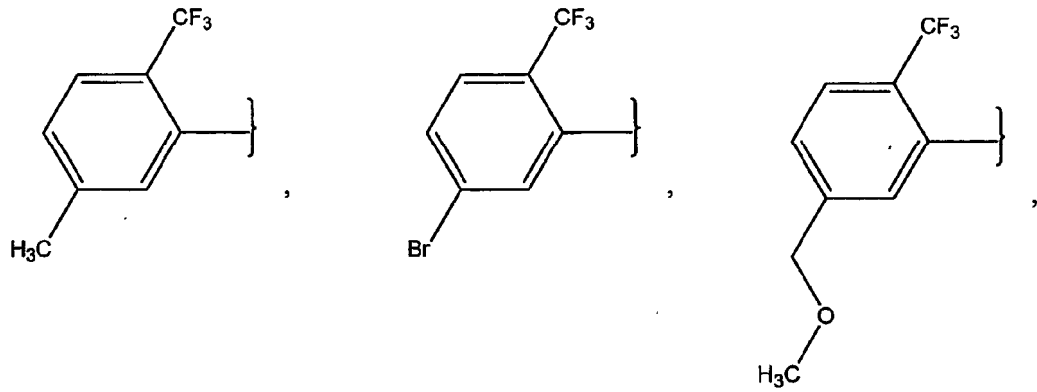
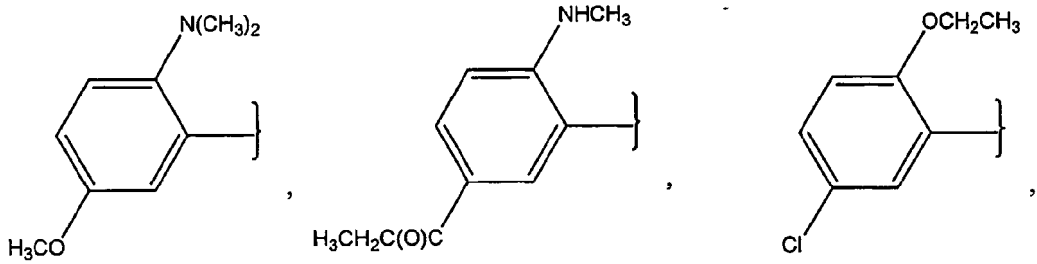
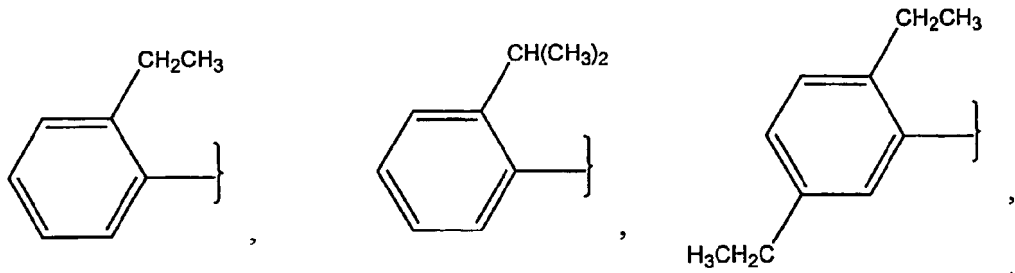
5 X es fenilo, triazolilo o indoliznilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetilo, un mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfanilo, y un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); o X es un fenilo, triazolilo, o indoliznilo que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo (por ejemplo, F o Cl), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo o etilo), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acetilo, un mono- o di-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfanilo, y un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); o X se selecciona del grupo que consiste en:

10

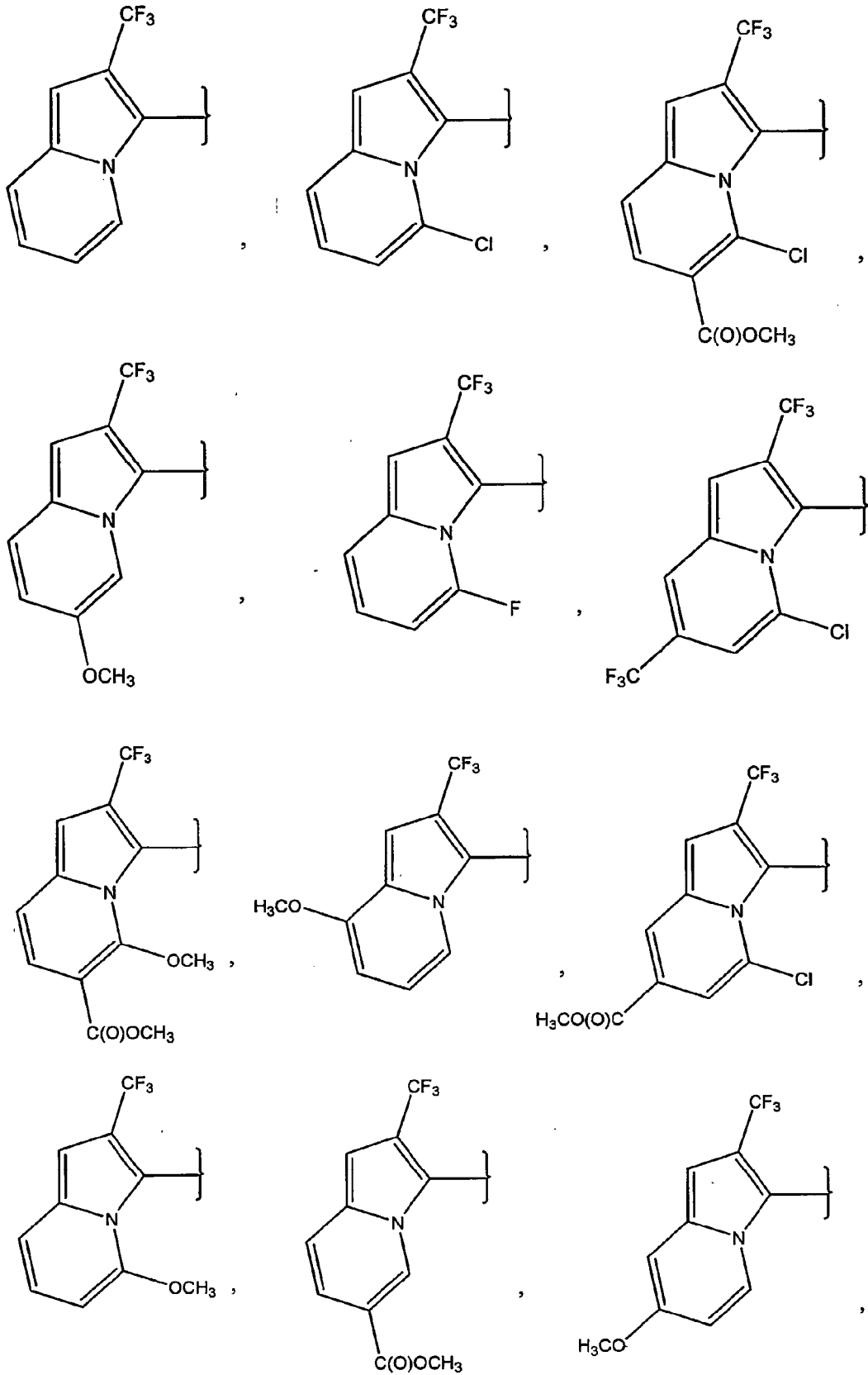


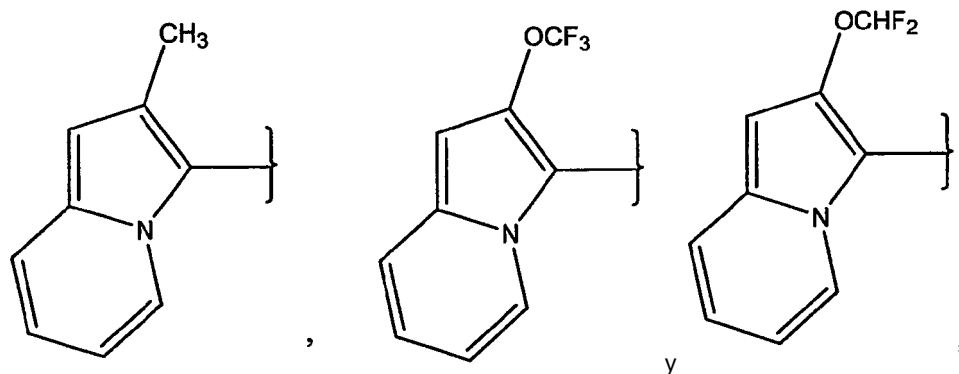




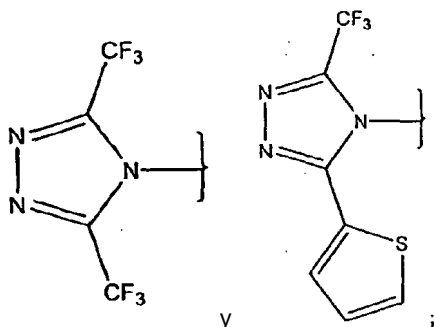


o X se selecciona del grupo que consiste en:





o X se selecciona del grupo que consiste en:



5 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, CH<sub>3</sub> o CF<sub>3</sub>) y halo (por ejemplo, F); en una realización, n es 0 y Z está ausente;

cada R se selecciona independientemente de -H, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo (por ejemplo, -H);

n es un número entero seleccionado de 0-4 (por ejemplo, 0 o 1); y

combinaciones de los mismos.

10 Los sustituyentes usados para compuestos de fórmulas (I) a (XVIII), o cualquiera de los compuestos específicos mostrados más abajo, se pueden usar en cualquier combinación que dé como resultado la formación de un compuesto estable. Todas las citadas combinaciones se engloban expresamente en esta invención.

15 En otra realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo, como ingrediente activo, y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para la inmunosupresión, o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios.

20 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, son particularmente útiles para inhibir la activación (por ejemplo, la activación en respuesta a un antígeno) de células inmunitarias (por ejemplo, células T y/o células B), y/o la proliferación de células T y/o de células B. Los indicadores de la activación de células inmunitarias incluyen la secreción de IL-2 mediante células T, la proliferación de células T y/o células B, y similares. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) inhibe la activación de células inmunitarias y/o la proliferación de células T y/o células B en las células.

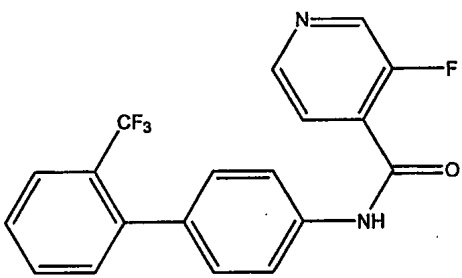
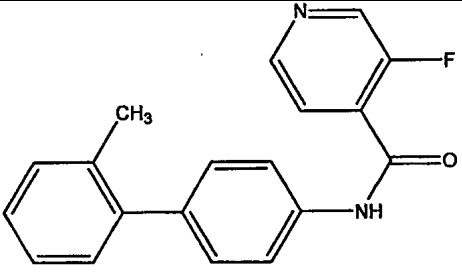
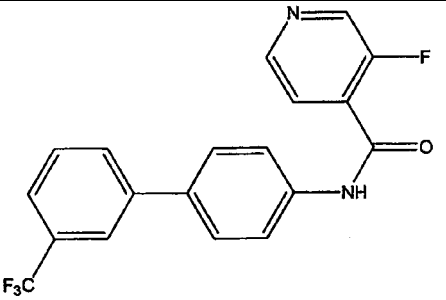
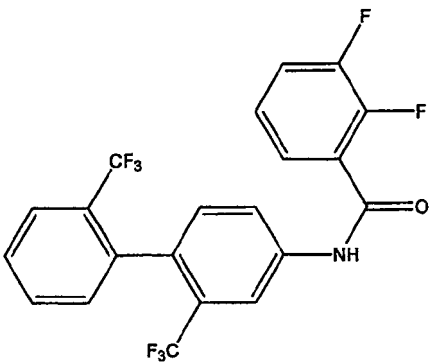
25 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato de los mismos, pueden inhibir la producción de ciertas citocinas que regulan la activación de células inmunitarias. Por ejemplo, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato de los mismos, pueden inhibir la producción de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y sus combinaciones. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) inhibe la producción de citocinas en las células.

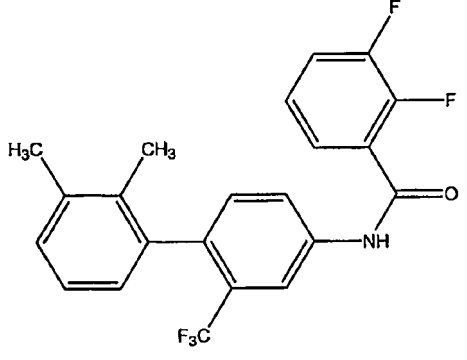
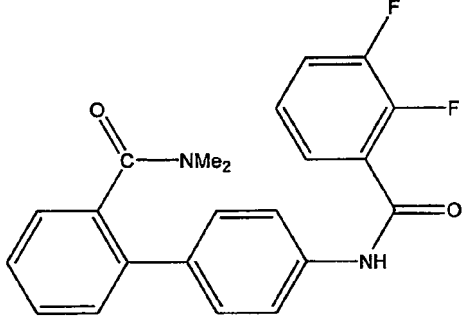
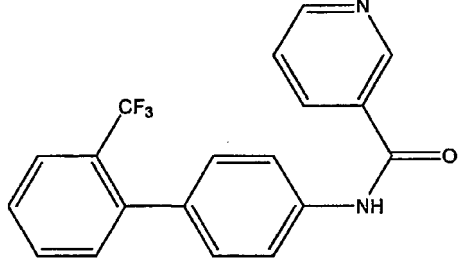
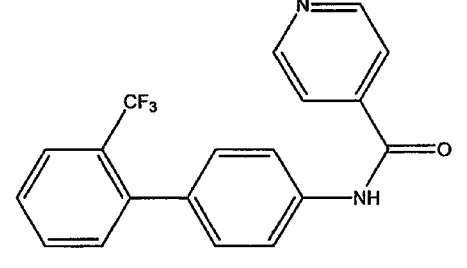
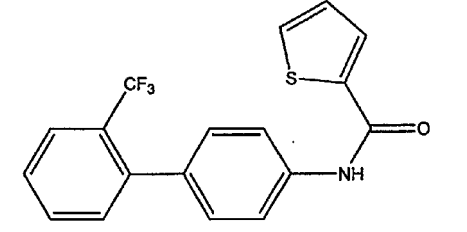
30 En otra realización, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato de los mismos, pueden modular la actividad de uno o

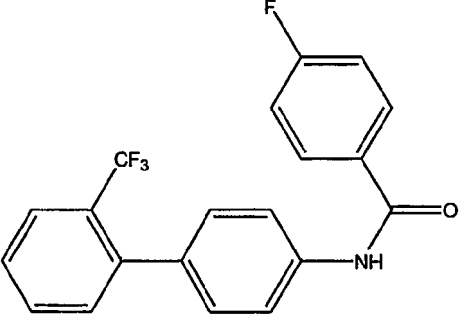
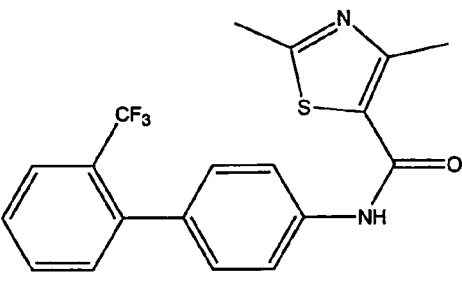
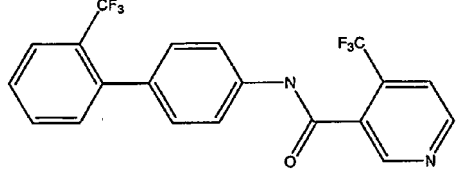
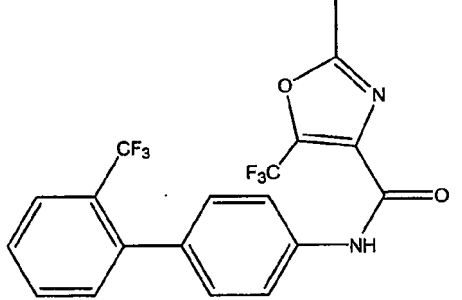
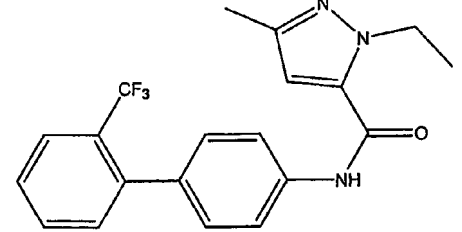
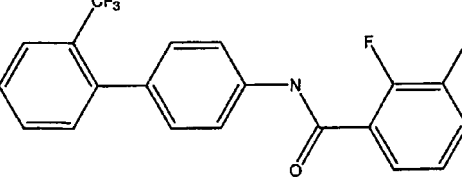
5 más canales iónicos implicados en la activación de células inmunitarias, tales como el canal iónico CRAC, TRPM4 y Kv1.3. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), y particularmente los compuestos de fórmulas (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), y (XVIII), pueden inhibir el  
 10 flujo de iones calcio al interior de una célula inmunitaria (por ejemplo, células T y/o células B) inhibiendo la acción de los canales iónicos CRAC. En general, una disminución en la corriente  $I_{CRAC}$  al poner en contacto una célula con el compuesto es un indicador de que el compuesto inhibe los canales iónicos CRAC. La corriente de  $I_{CRAC}$  se puede medir, por ejemplo, usando una técnica de pinzamiento zonal, que se describe con más detalle en los ejemplos más abajo. En otra realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) activa los canales iónicos TRPM4. En otra realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) inhibe los canales iónicos Kv1.3. En una realización, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) modula un canal iónico en una célula.

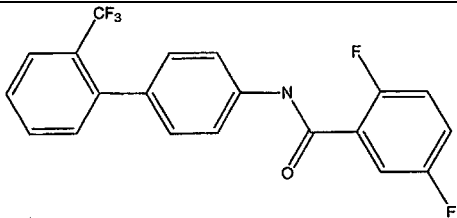
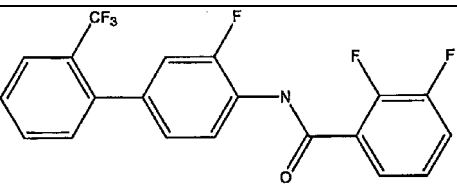
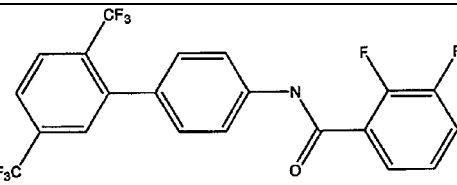
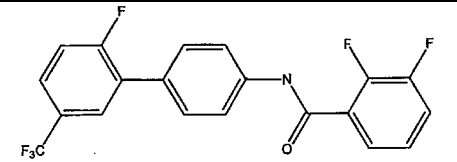
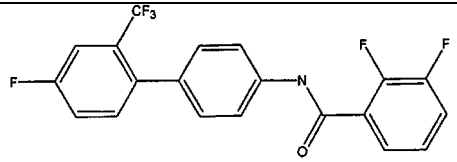
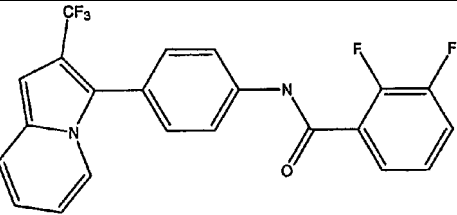
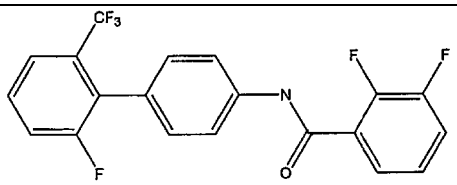
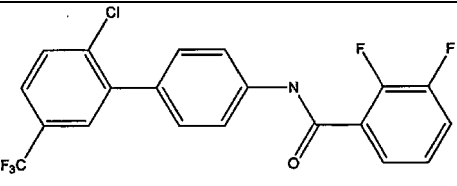
### COMPUESTOS EJEMPLARES DE LA INVENCION

Los compuestos ejemplares de la invención se representan en la tabla a continuación.

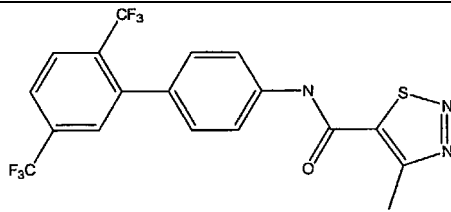
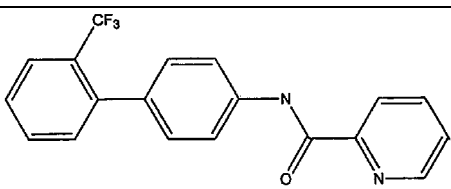
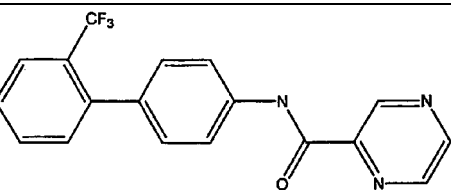
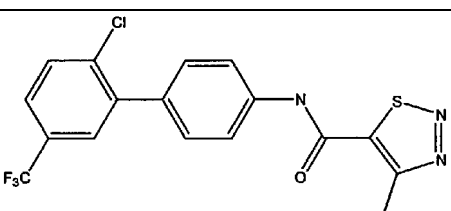
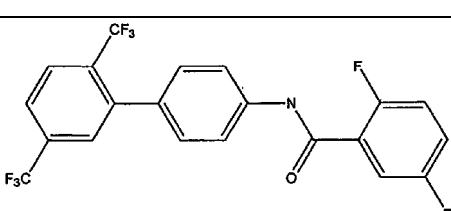
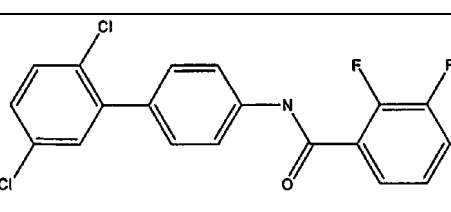
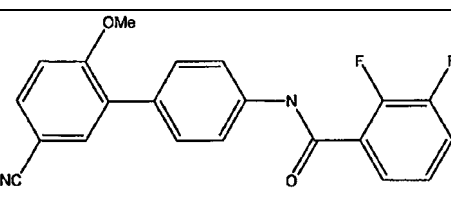
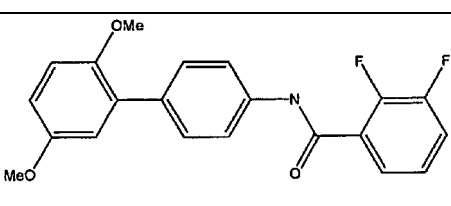
Compuesto nº	Estructura	Nombre químico
1		3-Fluoro-N-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)-isonicotinamida
2		3-Fluoro-N-(2'-metil-bifenil-4-il)-isonicotinamida
3		3-Fluoro-N-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida
4		N-(2,2'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida

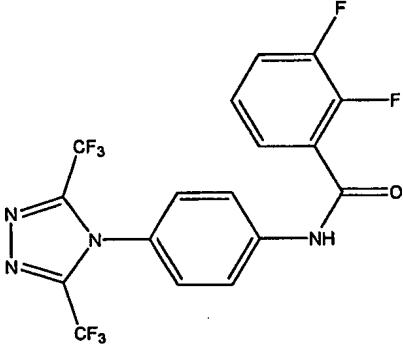
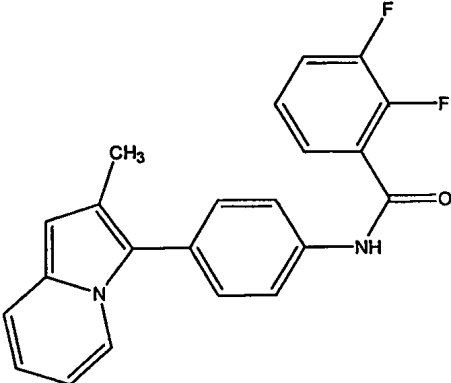
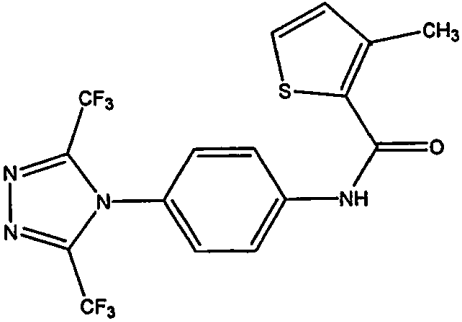
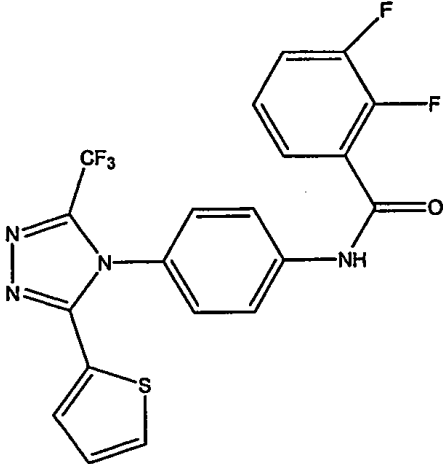
5		N-[4-(1,2-Dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
6		dimetilamida del ácido 4'-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bifenil-2-carboxílico
7		N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida
8		N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida
9		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido tioen-2-carboxílico

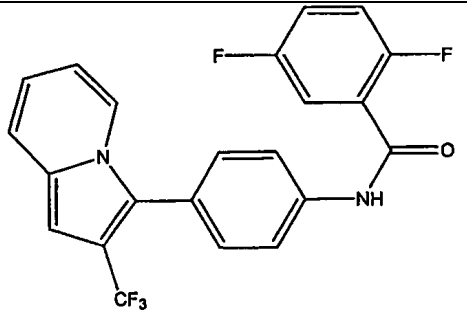
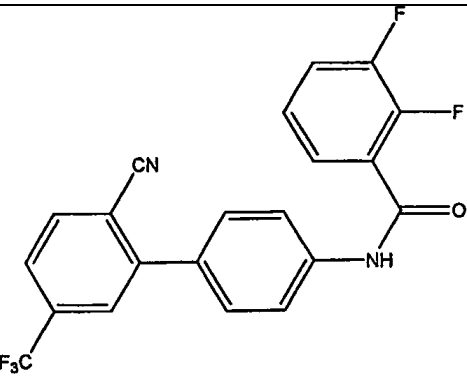
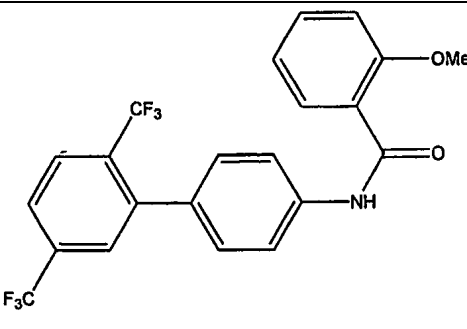
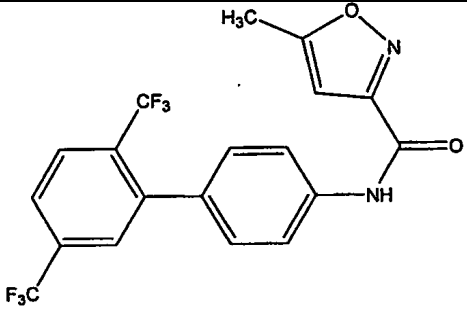
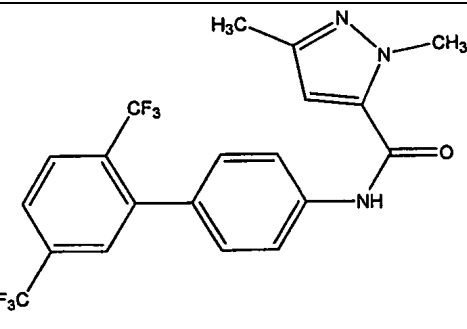
10		4-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
11		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico
12		4-Trifluorometil-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida
13		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico
14		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
15		2,3-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida

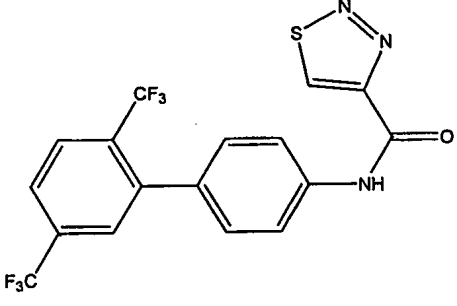
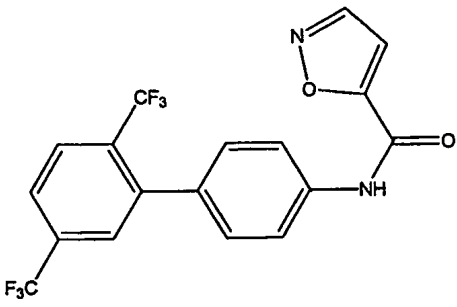
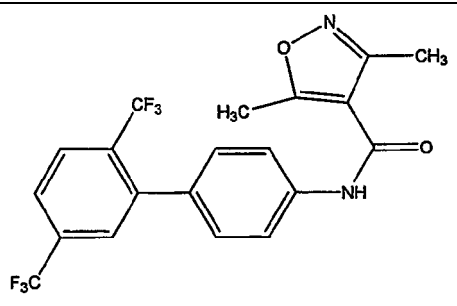
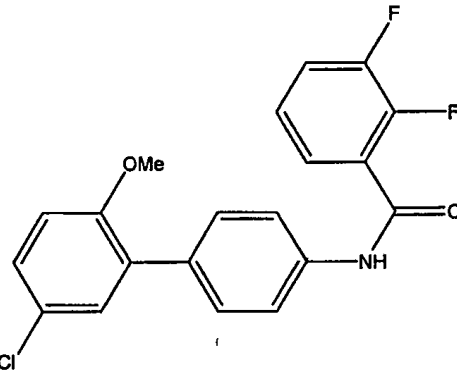
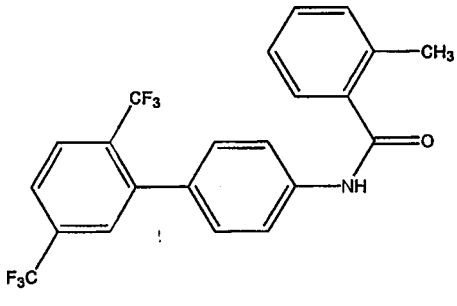
16		2,5-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
17		2,3-Difluoro-N-(3-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
18		N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida
19		2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
20		2,3-Difluoro-N-(4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
21		2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
22		2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-6'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida
23		2,3-Difluoro-N-(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida

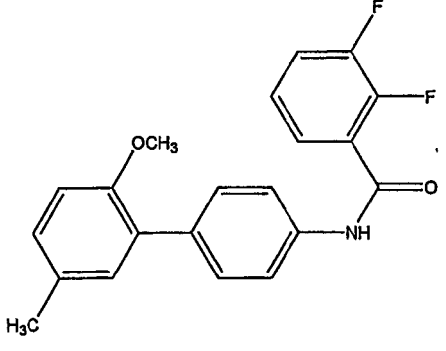
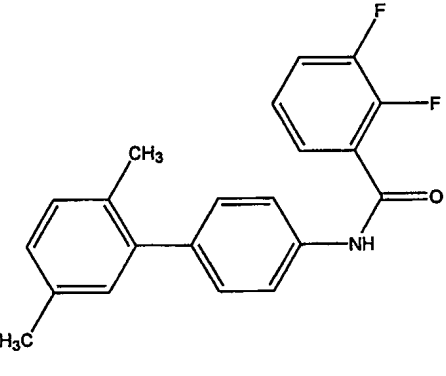
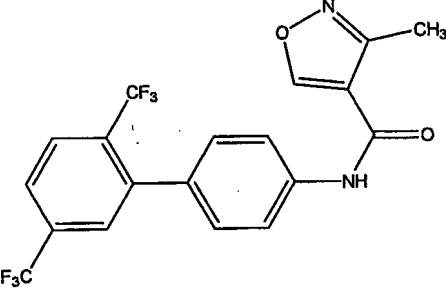
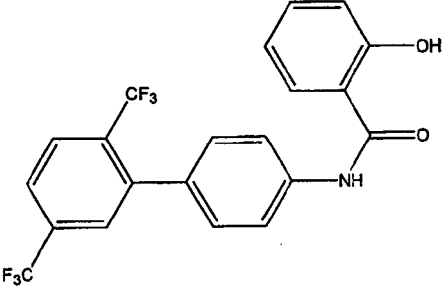
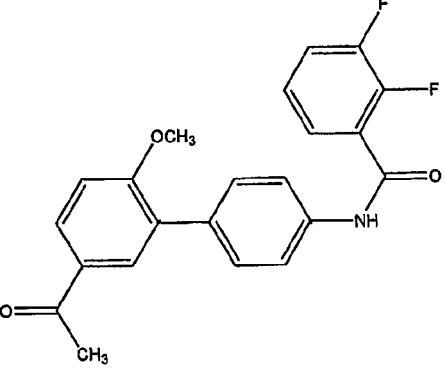


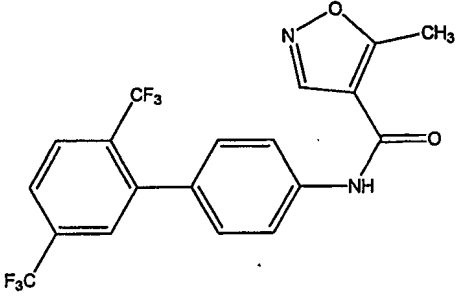
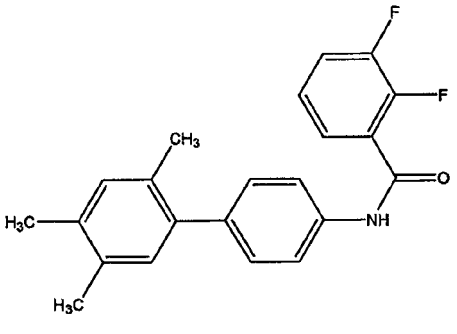
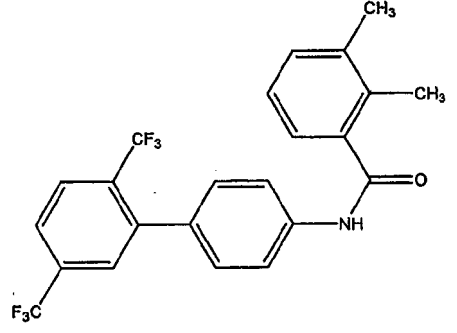
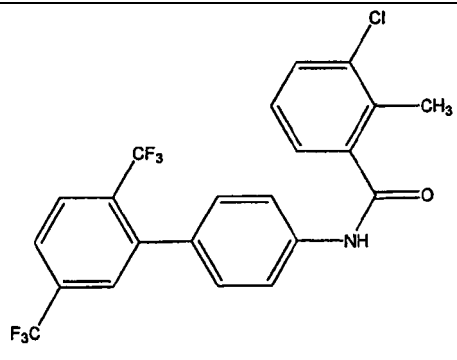
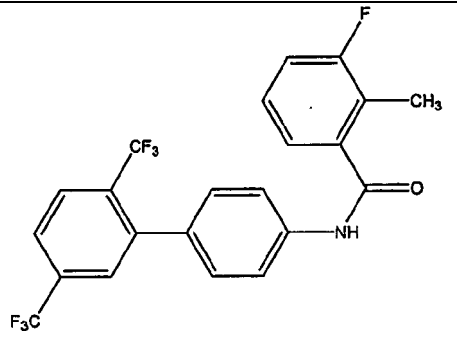
24		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
25		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico
26		(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico
27		(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
28		N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-difluoro-benzamida
29		N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida
30		N-(5'-Ciano-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida
31		N-(2',5'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida

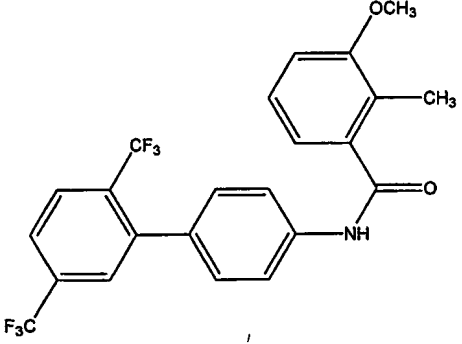
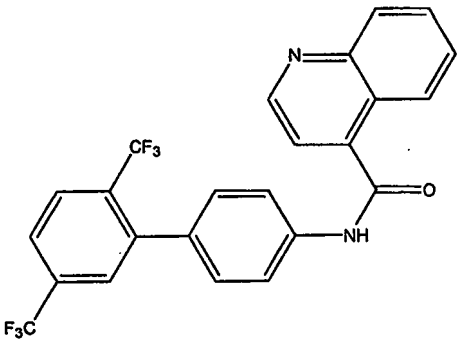
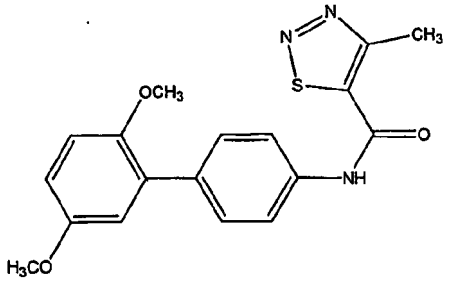
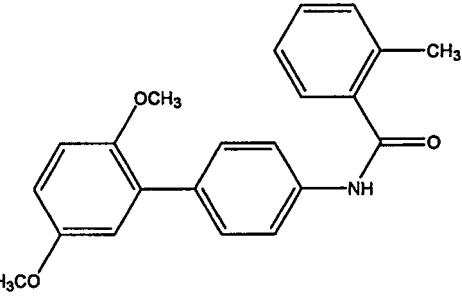
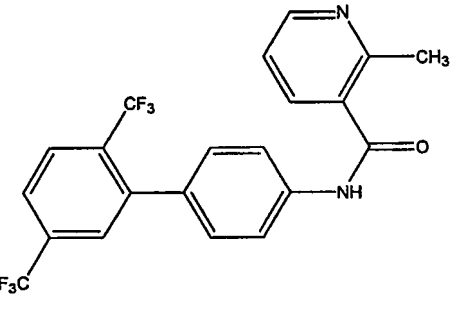
32		N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
33		2,3-difluoro-N-[4-(2-trifluoro-metil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
34		(4-(3,5-bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil)amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico
35		N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]2,3-difluoro-benzamida

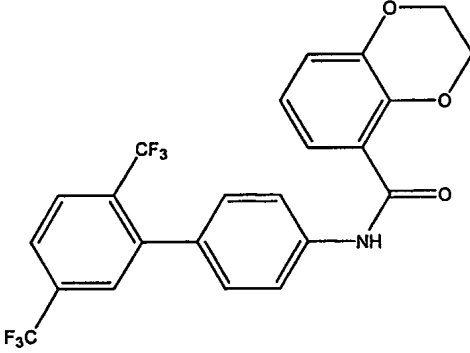
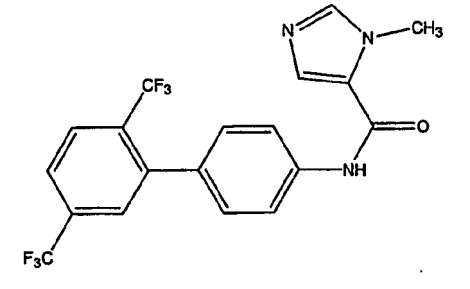
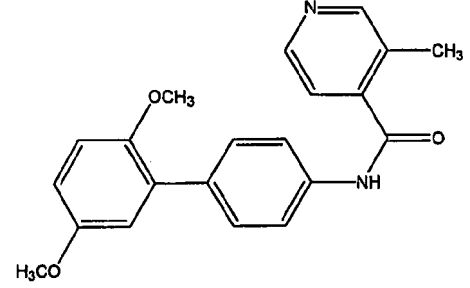
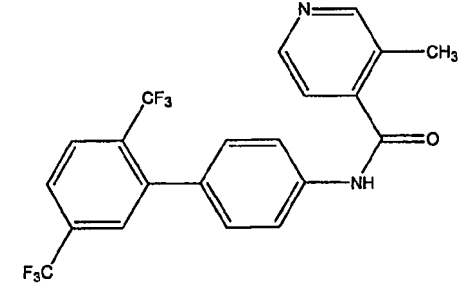
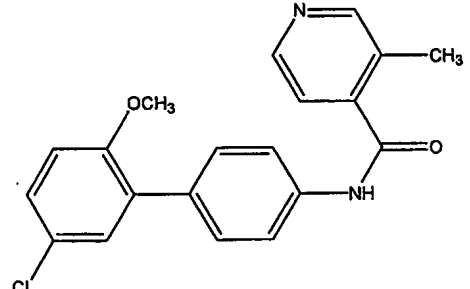
36		N-[4-(3-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
37		N-[4-(3-ciano-5-trifluorometil-pirid-2-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
38		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxi-benzamida
39		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
40		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico

41		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido [1,2,3]-tiadiazol-4-carboxílico
42		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico
43		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico
44		N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida
45		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxibenzamida

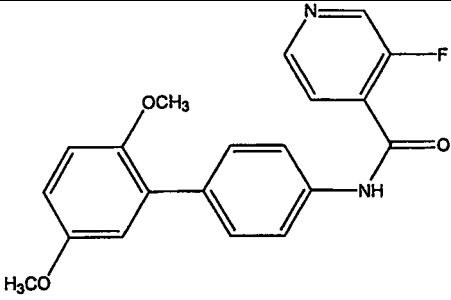
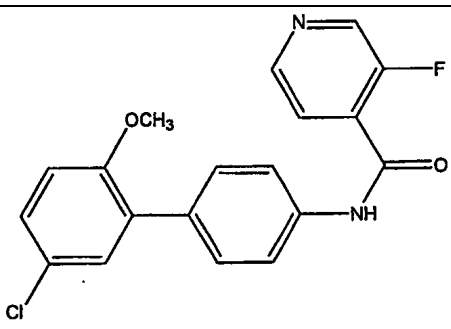
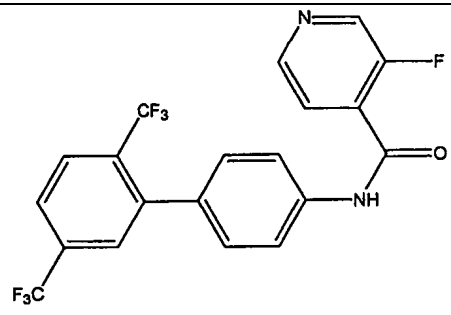
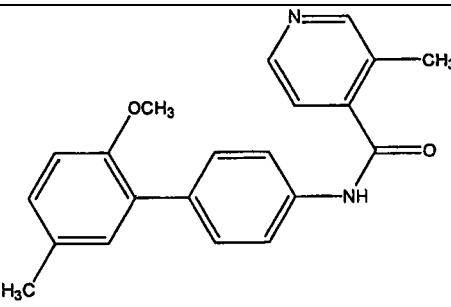
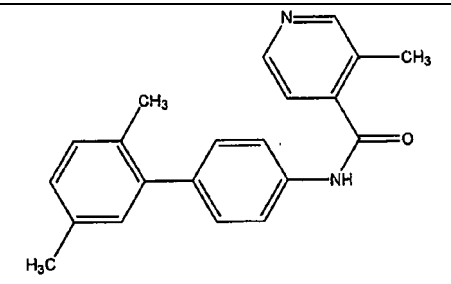
46		N-(2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida
47		N-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida
48		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico
49		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-hidroxibenzamida
50		N-(2'-metoxi-5'-acetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida

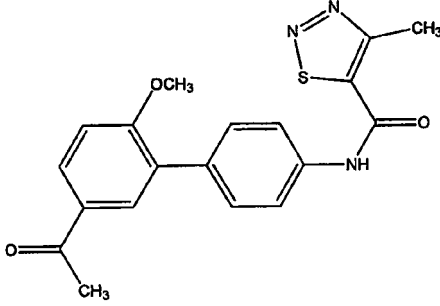
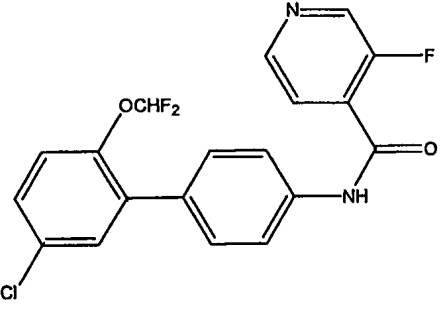
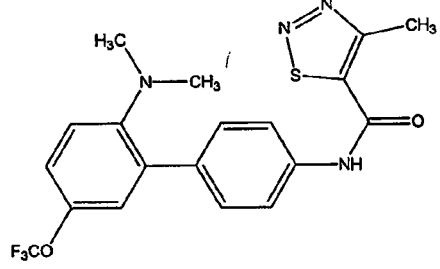
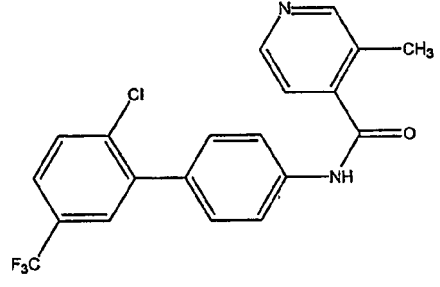
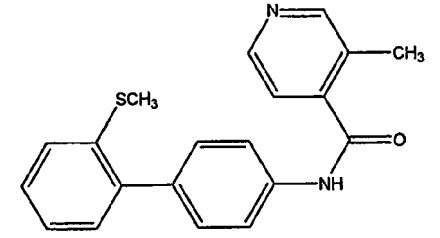
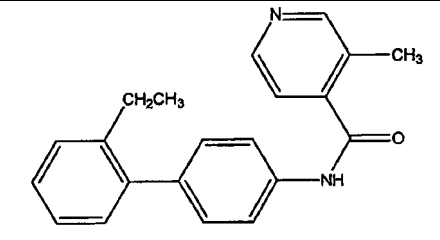
51		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico
52		N-(2',4',5'-trimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida
53		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dimetilbenzamida
54		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-clorobenzamida
55		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-fluorobenzamida

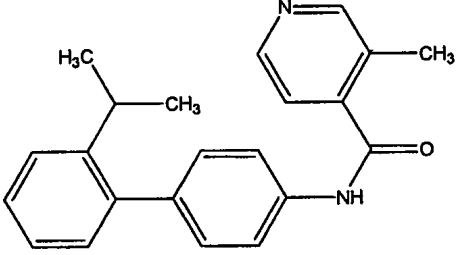
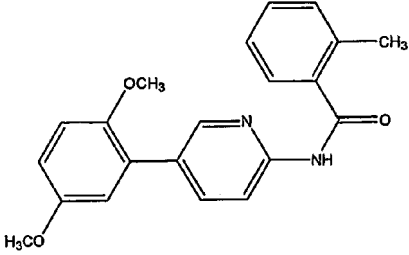
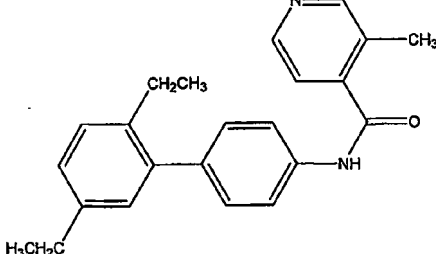
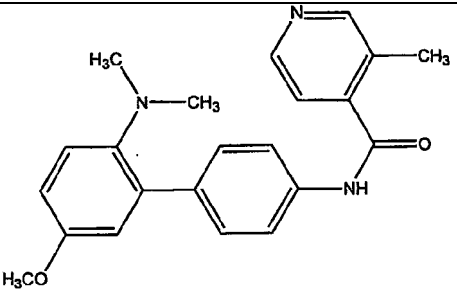
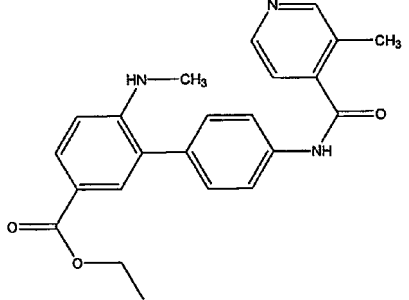
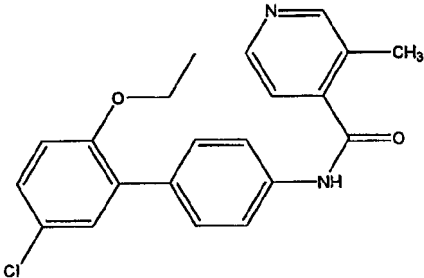
56		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-metoxibenzamida
57		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido quinolin-4-carboxílico
58		(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico
59		N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2-metilbenzamida
60		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-piridin-3-carboxílico

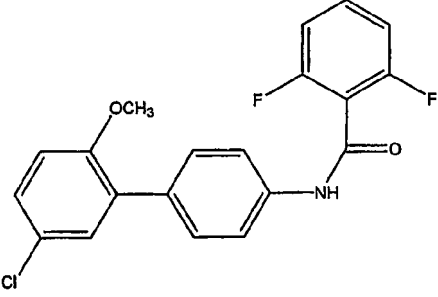
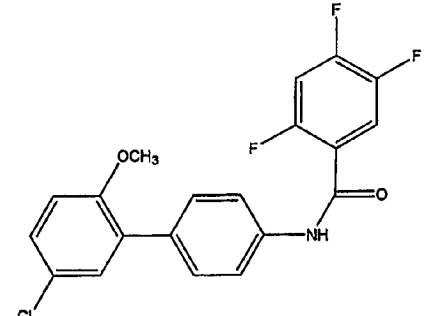
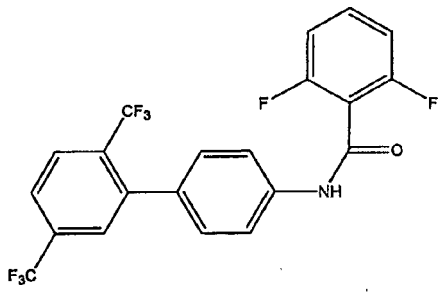
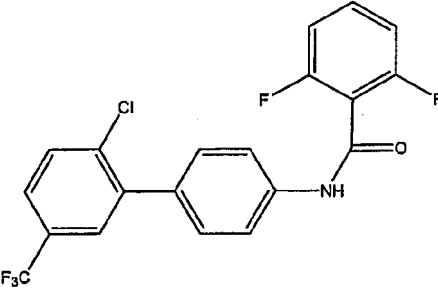
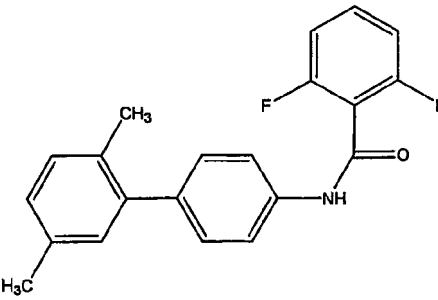
61		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
62		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico
63		(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
64		(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
65		(2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico

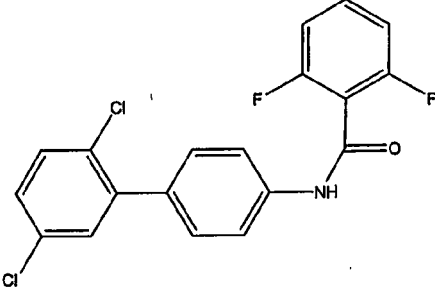
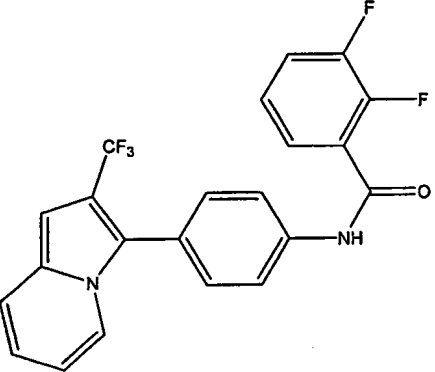
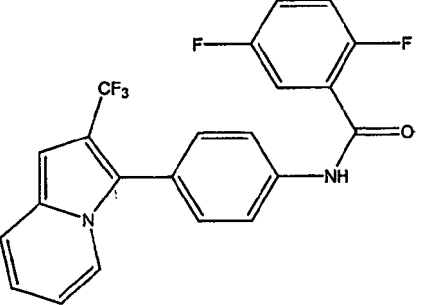
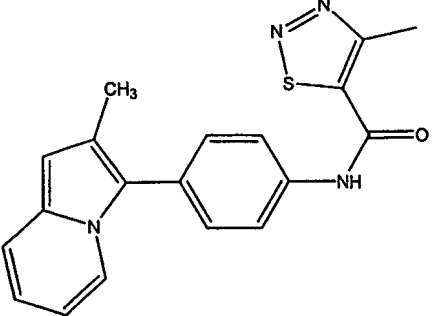
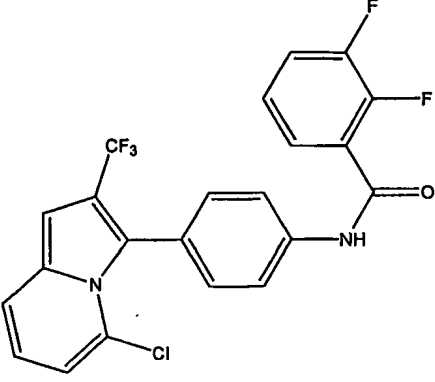


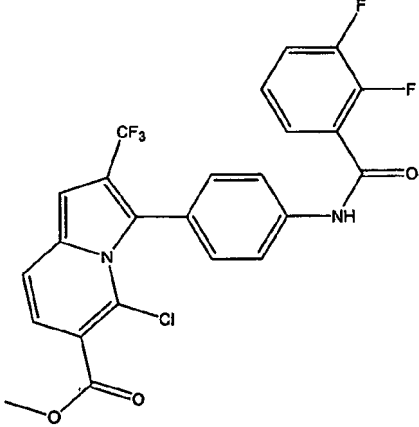
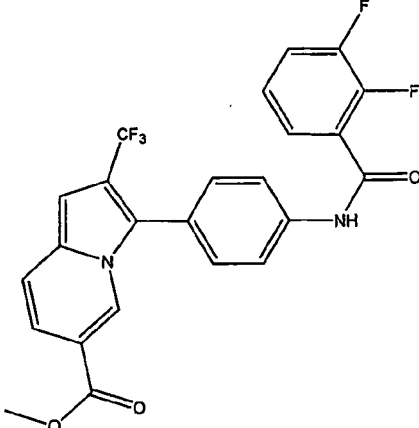
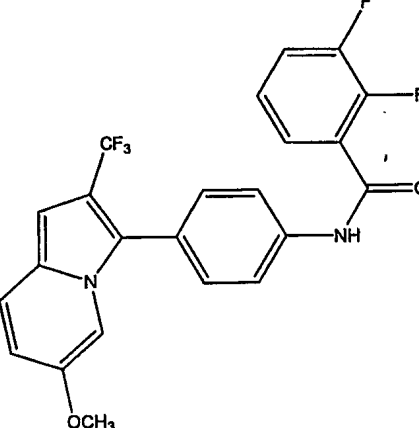
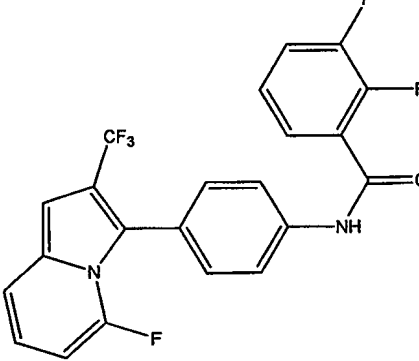
66		(2',5'-dimetoxibifenil-4-il)amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico
67		(2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico
68		(2',5'-bis-trifluoro-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico
69		(2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
70		(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico

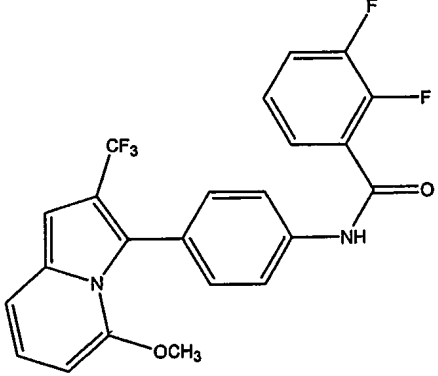
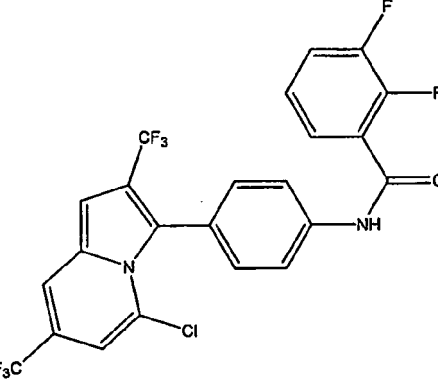
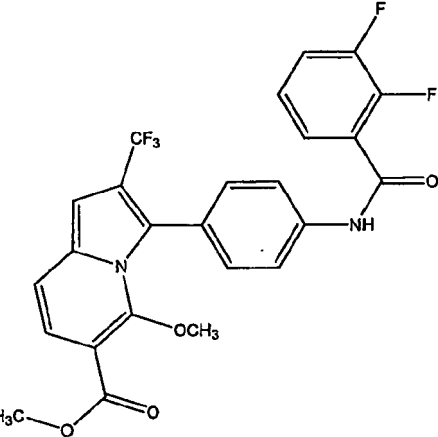
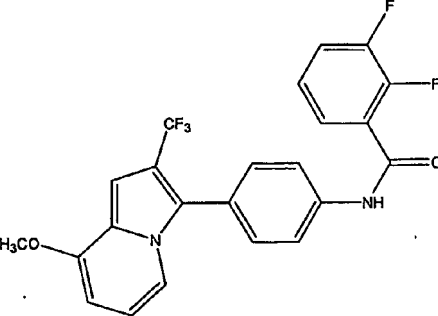
71		(2'-metoxi-5'-acetilbifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico
72		(2'-difluorometoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico
73		(2'-(N,N-dimetilamino)-5'-trifluorometoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico
74		(2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
75		(2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
76		(2'-etil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico

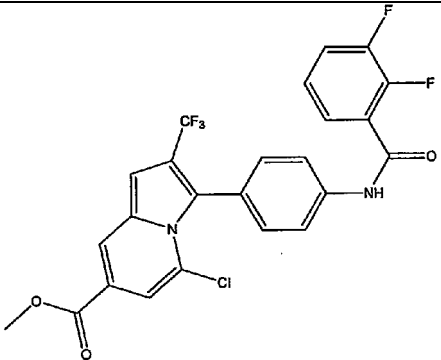
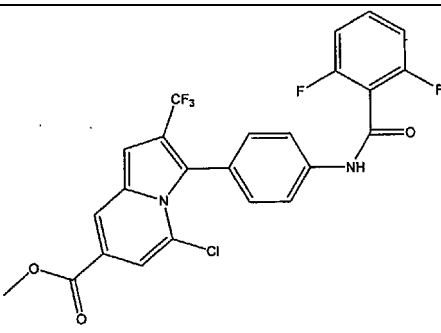
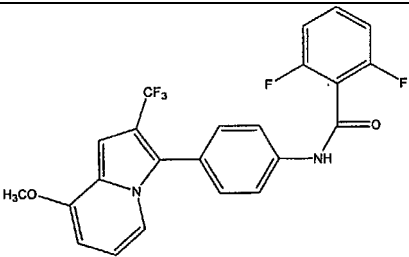
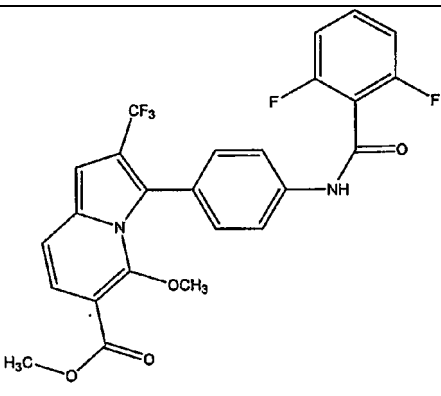
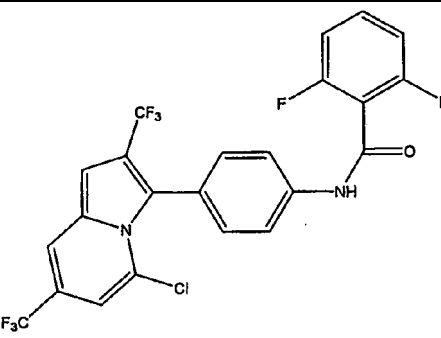
77		(2'-isopropil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
78		N-{5-(2',5'-dimetoxifenil)-pirid-2-il}-2-metilbenzamida
79		(2',5'-dietilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
80		{2'-(N,N-dimetilamino)-5'-metoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
81		{2'-(N-dimetilamino)-5'-carbetoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico
82		(2'-etoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico

83	 <p>The structure shows a central biphenyl core. The left ring is substituted with a methoxy group (OCH<sub>3</sub>) at the 2-position and a chlorine atom (Cl) at the 5-position. The right ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2,6-difluorophenyl ring.</p>	N-(2'-(dimetoxi-5'-clorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida
84	 <p>The structure shows a central biphenyl core. The left ring is substituted with a methoxy group (OCH<sub>3</sub>) at the 2-position and a chlorine atom (Cl) at the 5-position. The right ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2,4,5-trifluorophenyl ring.</p>	N-(2'-(metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,4,5-trifluorobenzamida
85	 <p>The structure shows a central biphenyl core. The left ring is substituted with a trifluoromethyl group (CF<sub>3</sub>) at the 2-position and another trifluoromethyl group (F<sub>3</sub>C) at the 5-position. The right ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2,6-difluorophenyl ring.</p>	N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida
86	 <p>The structure shows a central biphenyl core. The left ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the 2-position and a trifluoromethyl group (F<sub>3</sub>C) at the 5-position. The right ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2,6-difluorophenyl ring.</p>	N-(2'-(cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida
87	 <p>The structure shows a central biphenyl core. The left ring is substituted with a methyl group (CH<sub>3</sub>) at the 2-position and another methyl group (H<sub>3</sub>C) at the 5-position. The right ring is substituted with an amide group (-NH-C(=O)-) at the 4-position. The amide nitrogen is attached to a 2,6-difluorophenyl ring.</p>	N-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida

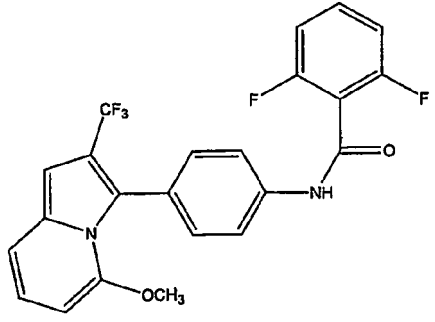
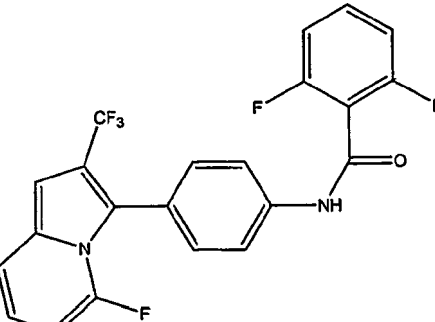
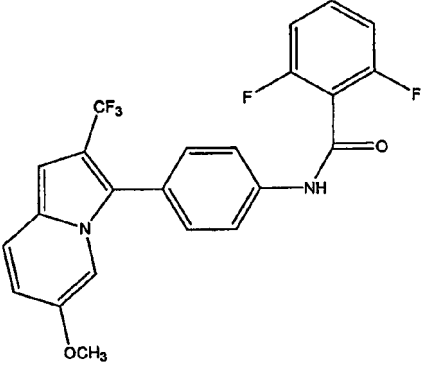
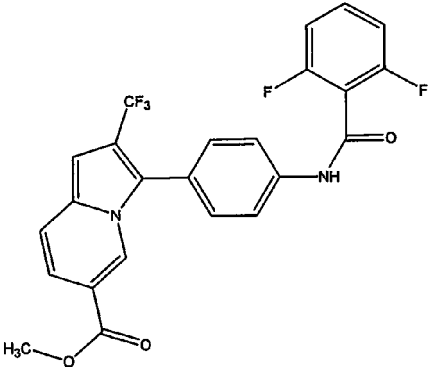
88		N-(2,5'-diclorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida
89		2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
90		2,5-Difluoro-N-(4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil)-benzamida
91		amida del ácido 4-metil-N-[4-(2-metil-indolizin-3-il)-fenil]-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
92		N-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida

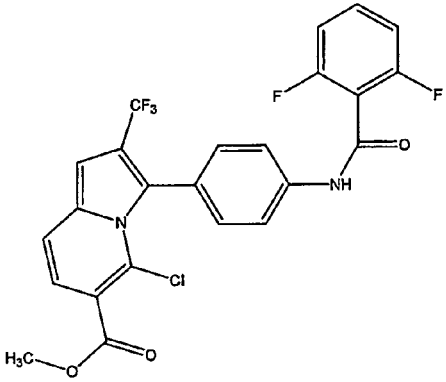
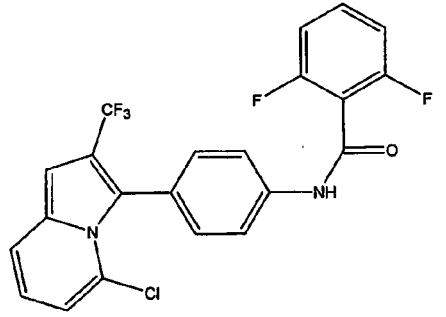
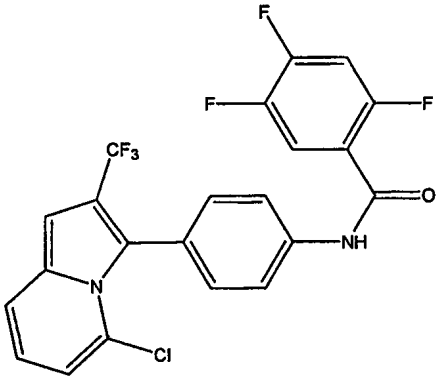
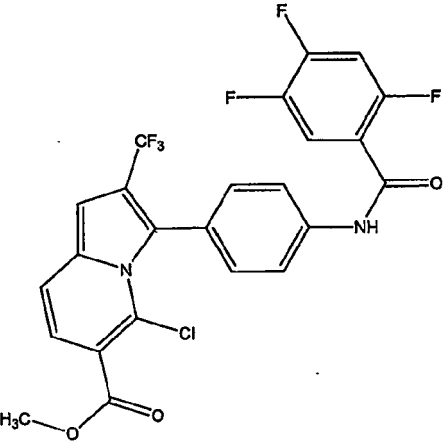
93		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
94		Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
95		2,3-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
96		N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida

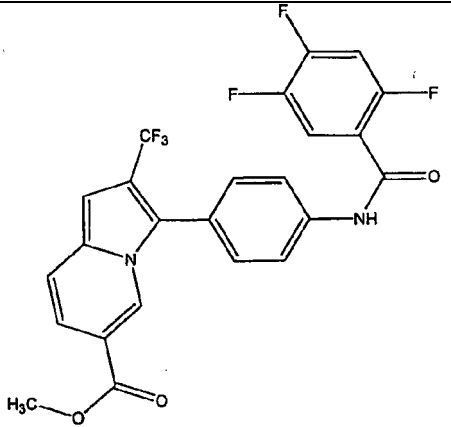
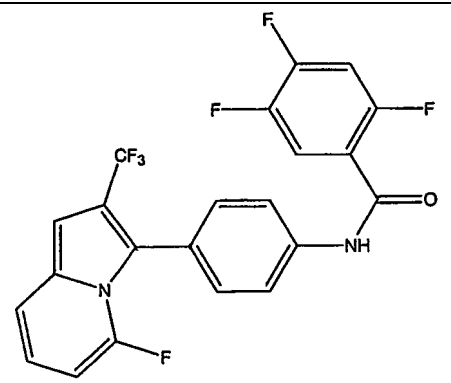
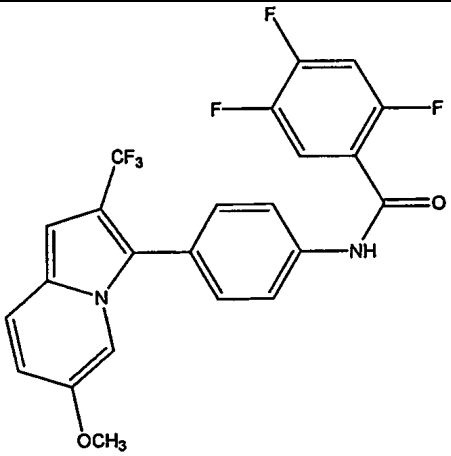
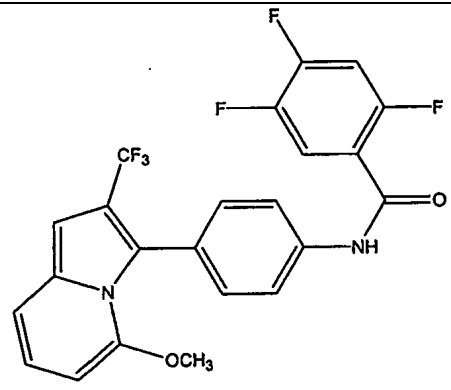
97		N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
98		N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida
99		Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
100		2,3-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida

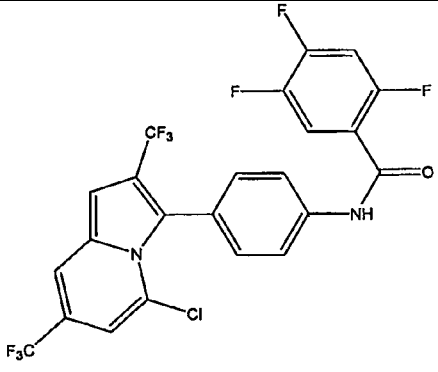
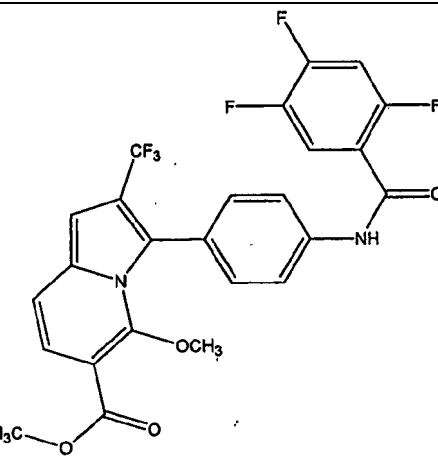
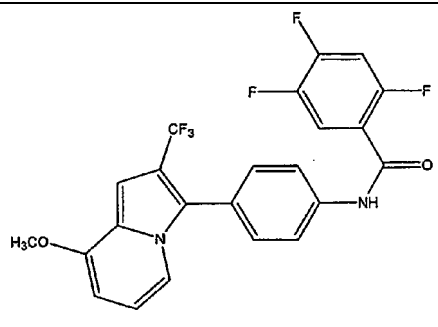
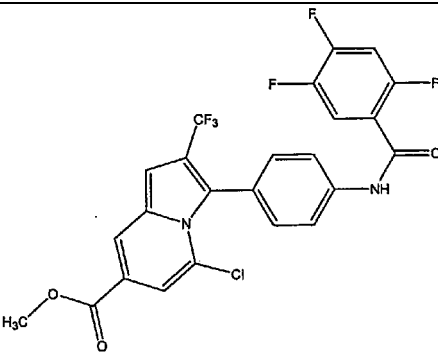
101		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico
102		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico
103		2,6-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
104		Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
105		N-[4-(5-cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida

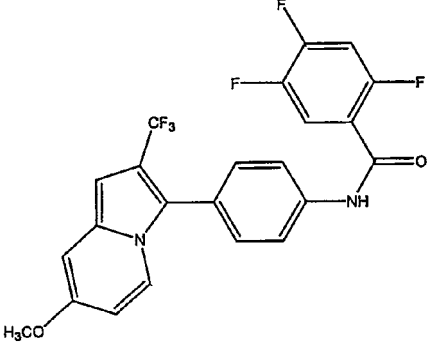
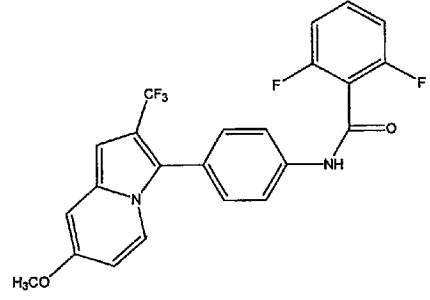
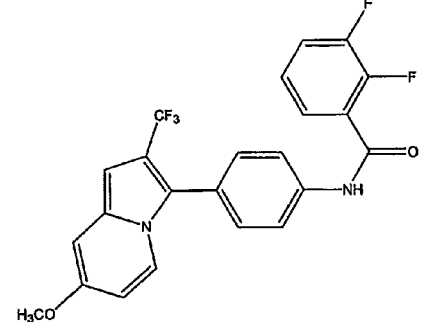
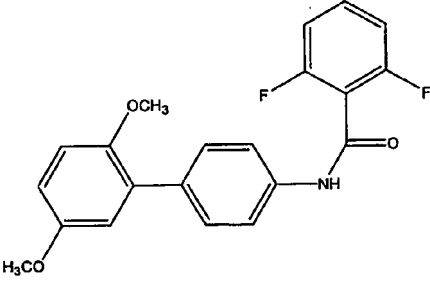
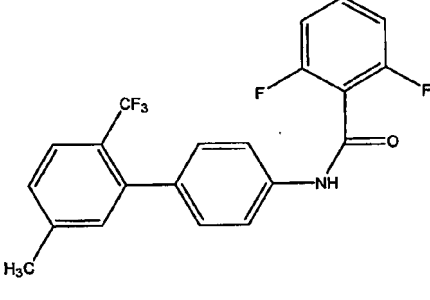


106		N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida
107		N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida
108		2,6-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
109		Éster metílico del ácido 3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico

110		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
111		N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida
112		N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida
113		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico

114		Éster metílico del ácido 3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
115		2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
116		2,4,5-trifluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
117		2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida

118		N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida
119		Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico
120		2,4,5-trifluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
121		Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico

122		2,4,5-trifluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
123		2,6-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
124		2,3-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida
125		N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida
126		N-(2'-trifluorometil-5'-metil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida

127		N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina
128		Sal de HCl de la N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina
129		N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina
130		Sal de HCl de la N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina
131		N',N'-dietil-N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)urea
132		(5'-cloro-2'-difluorometoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
133		4-(2,5-bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico

### MECANISMO DE ACCIÓN

La activación de los linfocitos T en respuesta a un antígeno depende de las oscilaciones del ion calcio. Las oscilaciones del ion calcio en linfocitos T están activadas mediante la estimulación del receptor

antigénico de células T, e implican el influjo de iones calcio a través del canal de  $\text{Ca}^{2+}$  activado por la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  (CRAC) operado por el almacén. Aunque la estructura molecular del canal iónico CRAC no se ha identificado, existe un perfil electrofisiológico detallado del canal. De este modo, la inhibición de los canales iónicos CRAC se puede medir midiendo la inhibición de la corriente  $I_{\text{CRAC}}$ . Las oscilaciones del ion calcio en células T se han implicado en la activación de varios factores de transcripción (por ejemplo, NFAT, Oct/Oap y  $\text{NF}\kappa\text{B}$ ), que son críticos para la activación de las células T (Lewis, *Biochemical Society Transactions* (2003), 31:925-929).

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), y particularmente los compuestos de fórmulas (IV), (VII), (VIII), (IX), (X), (XII), y (XIII), inhiben la actividad de los canales iónicos CRAC, y, por lo tanto, inhiben la activación de células inmunitarias.

Los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) activan los canales iónicos de melastatina 4 del potencial del receptor transitorio (TRPM4). Se ha demostrado que los canales iónicos TRPM4 modulan el potencial de membrana de la célula, y, cuando son activados, despolarizan la membrana celular, inhibiendo de ese modo la entrada de calcio a través de otras rutas permeables del calcio (véase Launay *et al.*, *Cell* (2002), 109:397-407). Por lo tanto, se ha sugerido que la activación de los canales TRPM4 inhibe la activación de células T inhibiendo la activación de factores de transcripción que dependen de la señalización del ion calcio.

Se ha demostrado que los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII) inhiben la actividad de los canales iónicos de potasio Kv1.3. Kv1.3 es otro canal iónico que está implicado en el control del potencial de membrana y del influjo de calcio. Se ha demostrado que el bloqueo de Kv1.3 previene la activación de células T y atenúa las respuestas inmunitarias *in vivo* (Koo *et al.*, *Cellular Immunology* (1999), 197:99-107, cuyas enseñanzas se incorporan aquí como referencia).

#### USO PARA TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, se puede usar para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar a un paciente que necesite inmunosupresión o que necesite tratamiento o prevención de una afección inflamatoria o trastorno inmunitario. Tales pacientes pueden no haber recibido tratamiento previo, o pueden experimentar una respuesta parcial o ninguna respuesta a las terapias convencionales.

La sensibilidad de una afección inflamatoria o trastorno inmunitario particular en un sujeto se puede medir directamente (por ejemplo, midiendo los niveles de sangre de citocinas inflamatorias (tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y similares) tras la administración de un compuesto o formulación de esta invención), o se pueden inferir basándose en la comprensión de la etiología y progresión de la enfermedad. Los compuestos de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos, se pueden evaluar *in vitro* o *in vivo* para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes del uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar los modelos de animales conocidos de afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios para demostrar la seguridad y eficacia de los compuestos de esta invención.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden uno o más ingredientes activos en cantidades relativas y formulados de tal manera que una composición farmacéutica o forma de dosificación dada se puede usar para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación preferidas comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Las formas de dosificación unitaria individuales o adecuadas para a administración oral, mucosal (*por ejemplo*, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (*por ejemplo*, subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular, o intraarterial), o transdérmica a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; cápsulas oblongas; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; sellos, trociscos, pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendas; cremas; escayolas; disoluciones; parches; aerosoles (*por ejemplo*, pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (*por ejemplo*, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (*por ejemplo*, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación adecuada para administración mucosal puede contener una cantidad de ingrediente o ingredientes activos más pequeña que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma indicación. Este aspecto de la invención será fácilmente manifiesto para los expertos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de farmacia, y aquí se proporcionan ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un paciente. Por ejemplo, las formas de dosificación orales tales como comprimidos pueden contener excipientes no adecuados para uso en formas de dosificación parenterales.

La idoneidad de un excipiente particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede ser acelerada por algunos excipientes tales como lactosa, o cuando se exponen a agua. Los ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias (*por ejemplo*, N-desmetilvenlafaxina y N,N-didesmetilvenlafaxina) son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, esta invención engloba composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca lactosa, si es que la contienen. Como se usa aquí, la expresión "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para incrementar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones de la invención libres de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la farmacopea U.S. (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua facilita la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (*por ejemplo*, 5%) está ampliamente aceptada en las técnicas farmacéuticas como medio de simular un almacenamiento a largo plazo a fin de determinar las características tales como período de caducidad o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, *por ejemplo*, Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2ª. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. De este modo, el efecto del agua en una formulación puede ser de gran importancia puesto que la humedad y/o la condensación se encuentran habitualmente durante la fabricación, manipulación, envasado, almacenamiento, transporte y uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras se pueden preparar usando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad, y condiciones de baja condensación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con condensación y/o humedad durante la fabricación, envasado, y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debería de preparar y almacenar de manera que se mantenga la naturaleza anhidra. En consecuencia, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua, de forma que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envasado adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas metálicas herméticamente selladas, plásticos, recipientes con dosis unitarias (*por ejemplo*, viales), paquetes de blíster, y paquetes de tiras.

La invención engloba además composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad mediante la cual se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan aquí como "estabilizador", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones del pH, o tampones salinos.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero sin limitarse a, la vía mediante la cual se van a administrar a pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en una cantidad desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 1000 mg, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 50 mg hasta alrededor de 500 mg, y lo más preferible en una cantidad desde alrededor de 75 mg hasta alrededor de 350



mg. Una dosis diaria total típica de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, clatrato, o profármaco del mismo, puede oscilar desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 5000 mg por día, preferiblemente en una cantidad desde alrededor de 50 mg hasta alrededor de 1500 mg por día, más preferiblemente desde alrededor de 75 mg hasta alrededor de 1000 mg por día. Está dentro de la pericia de la técnica determinar la dosis y forma de dosificación apropiada para un paciente dado.

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORALES

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para la administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos (*por ejemplo*, comprimidos masticables), cápsulas oblongas, cápsulas, y líquidos (*por ejemplo*, jarabes con sabores). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar por métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase *generalmente*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA.

Las formas de dosificación orales de la invención típicas se preparan combinando el ingrediente o ingredientes activos en una mezcla con al menos un excipiente según técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para uso en formas de dosificación líquidas o en aerosol orales incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para uso en formas de dosificación orales sólidas (*por ejemplo*, polvos, comprimidos, cápsulas, y comprimidos oblongos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación unitaria orales más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéutica y las formas de dosificación se preparan mezclando uniforme e íntimamente los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después conformando el producto en la presentación deseada si es necesario.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma que fluye libremente, tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un excipiente. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación 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 de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (*por ejemplo*, n<sup>os</sup> 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o de bajo contenido de humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103J y Starch 1500 LM.

Los ejemplos de cargas adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (*por ejemplo*, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente en una cantidad desde alrededor de 50 hasta alrededor de 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegran cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden desintegrar durante el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no desintegrarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. De este modo, para formar las formas de dosificación orales sólidas de la invención, se debería de usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiada ni muy poca para alterar perjudicialmente la

liberación de los ingredientes activos. La cantidad de disgregante usada varía dependiendo del tipo de la formulación, y es fácilmente discernible por los expertos normales en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden desde alrededor de 0,5 hasta alrededor de 15 por ciento en peso de disgregante, preferiblemente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 5 por ciento en peso de disgregante.

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

10 Los lubricantes que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación 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 haba de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y sus mezclas. Los 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 sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y sus mezclas. Si es que se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que alrededor de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

### FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Los ingredientes activos de la invención se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes U.S. n<sup>os</sup>: 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 de dosificación se pueden usar para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos normales en la técnica, que incluyen aquellas descritas aquí, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. La invención engloba así formas de dosificación unitaria individuales, adecuadas para la administración oral, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos oblongos que se adaptan para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia farmacéutica con respecto a la lograda por sus equivalentes no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una cantidad mínima de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de la dosis, y aumento del cumplimiento por parte del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar el tiempo de comienzo de acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y de este modo pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (*por ejemplo*, adversos).

45 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce prontamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. A fin de mantener su nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco se debe de liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza o se excreta del organismo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por diversas condiciones, incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

50 Una formulación de liberación prolongada particular comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, clatrato del mismo, en esferoides, que comprenden además celulosa microcristalina y, opcionalmente, hidroxipropilmetilcelulosa revestidos con una mezcla de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar según la patente U.S. n<sup>o</sup> 6.274.171.

Las formulaciones específicas de liberación controlada pueden comprender desde alrededor de 6% hasta alrededor de 40% de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (I) a (XXI) en peso, alrededor de 50% a alrededor de 94% de celulosa microcristalina, NF, en peso, y opcionalmente desde alrededor de 0,25% hasta alrededor de 1% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, USP, en la que los esferoi-

des están revestidos con una composición de revestimiento de película que comprende etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

#### FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERALES

5 Las formas de dosificación parenterales se pueden administrar a pacientes por diversas vías, incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración típicamente esquiva las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, las formas de dosificación parenterales son preferiblemente estériles o son capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

15 Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactada; vehículos miscibles con agua, tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse 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 incrementan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos aquí también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenterales de la invención.

#### FORMAS DE DOSIFICACIÓN TRANSDÉRMICAS, TÓPICAS, Y MUCOSALES

25 Las formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, disoluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4ª ed., Lea y Febiger, Filadelfia. Las formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales en la cavidad oral se pueden formular como colutorios, o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmicas incluyen parches de "tipo depósito" o "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y se pueden llevar durante un período específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

35 Los excipientes adecuados (*por ejemplo*, vehículos y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación transdérmicas, tópicas y mucosales englobadas por esta invención son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con ese hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas, para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o ungüentos, que no son tóxicos y son farmacéuticamente aceptables. Si se desea, también se pueden añadir hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de tales ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 y 1990) 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA.

45 Dependiendo del tejido específico a tratar, se pueden usar componentes adicionales antes de, conjuntamente con, o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, alcohol oleílico, y alcohol tetrahidrofúrilico; alquilsulfóxidos tales como dime-tilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Killidón (povidona, polividona); urea; y diversos ésteres de azúcares solubles o insolubles en agua, tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).

55 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes para mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como un vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

## TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los métodos para la inmunosupresión o para tratar o prevenir afecciones inflamatorias y trastornos inmunitarios en un paciente que lo necesite pueden comprender además administrar al paciente al que se le administra un compuesto de esta invención una cantidad eficaz de uno o más agentes activos diferentes. Tales agentes activos pueden incluir aquellos usados convencionalmente para la inmunosupresión o para afecciones inflamatorias o trastornos inmunitarios. Estos otros agentes activos también pueden ser aquellos que proporcionen otros beneficios cuando se administran en combinación con los compuestos de esta invención. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos pueden incluir, sin limitación, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, analgésicos, agentes inmunosupresores, y mezclas adecuadas de los mismos. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el otro u otros agentes farmacéuticos se administran a un sujeto (por ejemplo, seres humanos, varón o hembra) por métodos convencionales. Los agentes se pueden administrar en una forma de dosificación individual, o en formas de dosificación separadas. Las cantidades eficaces de los otros agentes terapéuticos y formas de dosificación son bien conocidas para los expertos en la técnica. Está dentro del alcance del experto determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo de los otros agentes terapéuticos.

Cuando se administra otro agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que su cantidad eficaz cuando el otro agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad eficaz del agente convencional es menor que su cantidad eficaz cuando el compuesto de esta invención no se administra. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios indeseados asociados con dosis elevadas de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste reducido del fármaco) serán manifiestas para los expertos en la técnica.

Con relación a las afecciones autoinmunitarias e inflamatorias, el otro agente terapéutico puede ser un esteroide o un agente antiinflamatorio o no esteroideo. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos particularmente útiles incluyen, pero no se limitan a, aspirina, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, quetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muroprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, tiopinaco, zidometacina, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, oxpinaco, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam, isoxicam; derivados del ácido salicílico, incluyendo aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, y olsalazina; derivados de para-aminofenol, incluyendo acetaminofeno y fenacetina; ácidos indol- e indenoacético, incluyendo indometacina, sulindaco, y etodolaco; ácidos heteroarilacéticos, incluyendo tolmetina, diclofenaco, y quetorolaco; ácidos antranílicos (fenamatos), incluyendo ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, incluyendo oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidindionas (fenilbutazona, oxifentartazona); y alcanonas, incluyendo nabumetona, y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas. Para una descripción más detallada de los AINS, véase *Paul A. Insel, Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, en *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff y Raymond W. Ruddon eds., 9ª ed. 1996) y Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II* 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

De particular importancia para los trastornos alérgicos, el otro agente terapéutico puede ser una antihistamina. Las antihistaminas útiles incluyen, pero no se limitan a, loratadina, cetiricina, fexofenadina, desloratadina, difenhidramina, clorfeniramina, clorciclicina, pirlamina, prometacina, terfenadina, doxepina, carbinoxamina, clemastina, tripelenamina, bromfeniramina, hidroxicina, ciclicina, meclicina, ciproheptadina, fenindamina, acrivastina, azelastina, levocabastina, y sus mezclas. Para una descripción más detallada de antihistaminas, véase *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (2001) 651-57, 10ª ed.).

Los agentes inmunosupresores incluyen glucocorticoides, corticosteroides (tales como prednisona o solumedrol), bloqueadores de células T (tales como ciclosporina A y FK506), análogos de purina (tales como azatioprina (Imuran)), análogos de pirimidina (tales como arabinósido de citosina), agentes alquilantes (tales como mostaza de nitrógeno, mostaza de fenilalanina, busulfano, y ciclofosfamida), antagonistas del ácido fólico (tales como aminopterina y metotrexato), antibióticos (tales como rapamicina, actinomicina D, mitomicina C, puramicina y cloramfenicol), IgG humana, globulina antilinfocítica (ALG), y anticuerpos (tales como anti-CD3 (OKT3), anti-CD4 (OKT4), anti-CD5, anti-CD7, anti-receptor de IL-2, anti-alfa/beta TCR, anti-ICAM-1, anti-CD20 (Rituxan), anti-IL-12 y anticuerpos contra inmunotoxinas).

Las terapias de combinación anteriores y otras terapias de combinación útiles se entenderán y apreciarán por los expertos en la técnica. Las ventajas potenciales de tales terapias de combinación incluyen un perfil de eficacia diferente, la capacidad para usar menos cantidad de cada uno de los ingredientes activos individuales para minimizar los efectos secundarios tóxicos, mejoras sinérgicas en la efi-

ca, facilidad mejorada de administración o uso, y/o gasto global reducido de la preparación o formulación del compuesto.

#### **OTRAS REALIZACIONES**

5 Los compuestos de esta invención se pueden usar como herramientas de investigación (por ejemplo, como control positivo para evaluar otros activadores de TRPM4 potenciales, inhibidores de CRAC o Kv1.3, o inhibidores de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , y/o INF- $\gamma$ ). Estos y otros usos y realizaciones de los compuestos y composiciones de esta invención serán manifiestos para los expertos normales en la técnica.

10 La invención se define adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos que describen con detalle la preparación de compuestos de la invención. Será manifiesto para los expertos en la técnica que se pueden realizar muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin separarse del propósito e interés de esta invención. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no se deberían de interpretar como específicamente limitantes de la invención descrita y reivindicada aquí. Tales variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes  
15 ahora conocidos o desarrollados más tarde, que estarían dentro del alcance de los expertos en la técnica, y los cambios en la formulación o cambios minoritarios en el diseño experimental se han de considerar que caen dentro del alcance de la invención incorporada aquí.

#### **EJEMPLOS**

##### **BASE EXPERIMENTAL**

20 Sin desear estar atados por la teoría, se cree que los compuestos de esta invención activan TRPM4, inhibiendo de ese modo la producción de IL-2 y de otras citocinas clave implicadas en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Los ejemplos que siguen demuestran estas propiedades.

##### **MATERIALES Y MÉTODOS GENERALES**

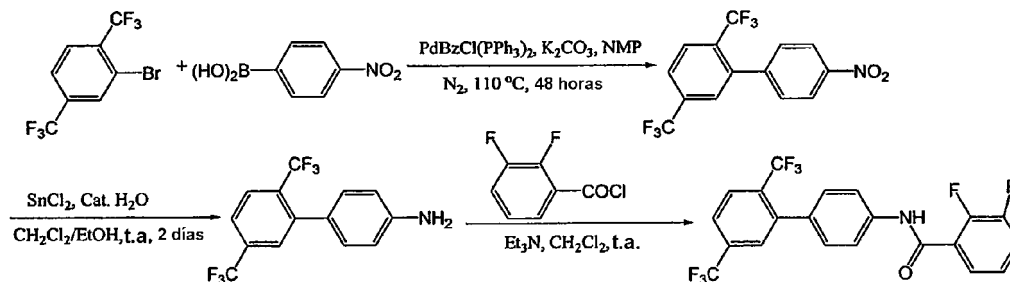
25 Los reactivos y disolventes usados a continuación se pueden obtener de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA). Los espectros de RMN 1H y RMN 13C se registraron en un espectrómetro de RMN Varian 300MHz. Los picos significativos se tabulan en el orden:  $\delta$  (ppm): desplazamiento químico, multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br s, singlete ancho), constante o constantes de acoplamiento en hercios (Hz) y número de protones.

30 Células T leucémicas humanas (células Jurkat) y células HEK 293 transfectadas con el constructo FLAG-TRPM4 humano/pCDNA4/TO se hicieron crecer sobre cubreobjetos de vidrio con medio DMEM suplementado con 10% de FBS, blastidina (5  $\mu$ g/ml) y zeocina (0,4 g/ml). La expresión de TRPM4 se indujo un día antes del uso añadiendo 1  $\mu$ g/ml de tetraciclina al medio de cultivo, y se llevaron a cabo experimentos de pinzamiento zonal 16-24 horas después de la inducción (para detalles adicionales véase Launay et al. (2000)).

35 Se llevaron a cabo experimentos de pinzamiento zonal en la configuración de célula completa fuertemente sellada a 21-25°C. Los registros de corriente de alta resolución se adquirieron mediante un sistema amplificador del pinzamiento zonal a base de ordenador (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas del pinzamiento zonal tuvieron resistencias entre 2-4 M $\Omega$  después de llenarlas con la disolución intracelular estándar. Inmediatamente después del establecimiento de la configuración de célula  
40 completa, se suministraron rampas de voltaje de 50-200 ms de duración que abarcan el intervalo de voltajes de -100 a +100 mV, a una tasa de 0,5 Hz durante un período de 300-400 segundos. Todos los voltajes se corrigieron a partir de un potencial de unión líquido de 10 mV entre disoluciones externa e interna cuando se usa glutamato como el anión intracelular. Las corrientes se filtraron a 2,9 kHz y se digitalizaron a intervalos de 10  $\mu$ s. Las corrientes capacitivas y la resistencia en serie se determinaron y corrigieron  
45 antes de cada rampa de voltaje, usando la compensación de capacitancia automática del EPC-9. El desarrollo temporal de baja resolución de corrientes de membrana se evaluó extrayendo la amplitud de corriente a -80 mV o +80 mV de los registros de corriente de la rampa individuales.

##### **EJEMPLO 1: SÍNTESIS DE COMPUESTOS EJEMPLARES REPRESENTATIVOS DE ESTA INVENCION**

50 **Compuesto 18:**

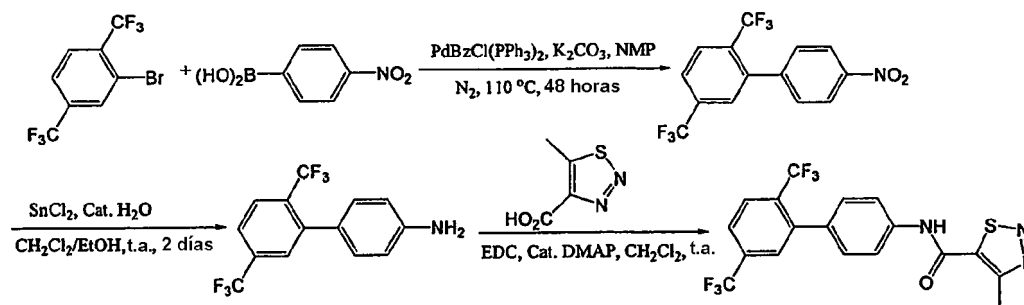


2,5-Bis(trifluorometil)bromobenceno (0,59 g, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.), ácido 4-nitrofenilborónico (0,334 g, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.), trans-bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,076 g, 0,10 mmoles, 0,05 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g, 10,00 mmoles, 5,00 equiv.) y 10 ml de NMP seca se cargaron a un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla se desoxigenó a conciencia sometiéndola tres veces a un ciclo de vacío/nitrógeno, y se calentó a 110°C durante 2 días con protección de nitrógeno. El tratamiento habitual produjo el producto bruto 4'-nitro-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo como un aceite viscoso marrón (0,66 g, 1,97 mmoles, 99%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,82-8,00 (m, 2H); 7,52-7,61 (m, 3H).

El producto bruto obtenido en la última etapa se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de etanol. Se añadió cloruro de estaño (II) (2,28 g, 12,00 mmoles, 6,00 equiv.), seguido de la adición de 1 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se neutralizó con disolución 2 N de NaOH, y se sometió al tratamiento habitual para producir el producto bruto 4'-amino-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo (0,52 g, 1,70 mmoles, 85% de rendimiento bruto) como un aceite viscoso marrón.

Se disolvió 4'-amino-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo (0,16 g, 0,50 mmoles, 1,00 equiv.) en 10 ml de cloruro de metileno. A la disolución se añadió cloruro de 2,3-difluorobenzoylo (0,088 g, 0,50 mmoles, 1,00 equiv.), y trietilamina (0,061 g, 0,60 mmoles, 1,20 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se cargó en una columna para cromatografía ultrarrápida. El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo claro (0,12 g, 0,27 mmoles, 54%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H); 7,75-7,95 (m, 6H); 7,63 (s, 1H); 7,26-7,443 (m, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>F<sub>8</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 446,0; Encontrado: 446,0.

#### Compuesto 24:



2,5-Bis(trifluorometil)bromobenceno (0,59 g, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.), ácido 4-nitrofenilborónico (0,334 g, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.), trans-bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,076 g, 0,10 mmoles, 0,05 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 g, 10,00 mmoles, 5,00 equiv.) y 10 ml de NMP seca se cargaron a un matraz de fondo redondo de 25 ml. La mezcla se desoxigenó a conciencia sometiéndola tres veces a un ciclo de vacío/nitrógeno, y se calentó a 110°C durante 2 días con protección de nitrógeno. El tratamiento habitual produjo el producto bruto 4'-nitro-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo como un aceite viscoso marrón (0,66 g, 1,97 mmoles, 99%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,82-8,00 (m, 2H); 7,52-7,61 (m, 3H).

El producto bruto obtenido en la última etapa se disolvió en 10 ml de cloruro de metileno y 10 ml de etanol. Se añadió cloruro de estaño (II) (2,28 g, 12,00 mmoles, 6,00 equiv.), seguido de la adición de 1 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla se neutralizó con disolución 2 N de NaOH, y se sometió al tratamiento habitual para producir el producto bruto 4'-amino-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo (0,52 g, 1,70 mmoles, 85% de rendimiento bruto) como un aceite viscoso marrón.

Una disolución de 4'-amino-2,5-bis-trifluorometil-bifenilo (0,20 g, 0,60 mmoles, 1,00 equiv.), ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico (0,080 g, 0,60 mmoles, 1,0 equiv.), EDC (0,191 g, 1,00 mmoles, 1,70 equiv.) y DMAP (0,012 g, 0,10 mmoles, 0,17 equiv.) en 10 ml de cloruro de metileno se agitó a tem-

peratura ambiente durante 24 horas. La mezcla se cargó entonces en una columna para cromatografía ultrarrápida, produciendo el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,22 g, 0,51 mmoles, 85%).

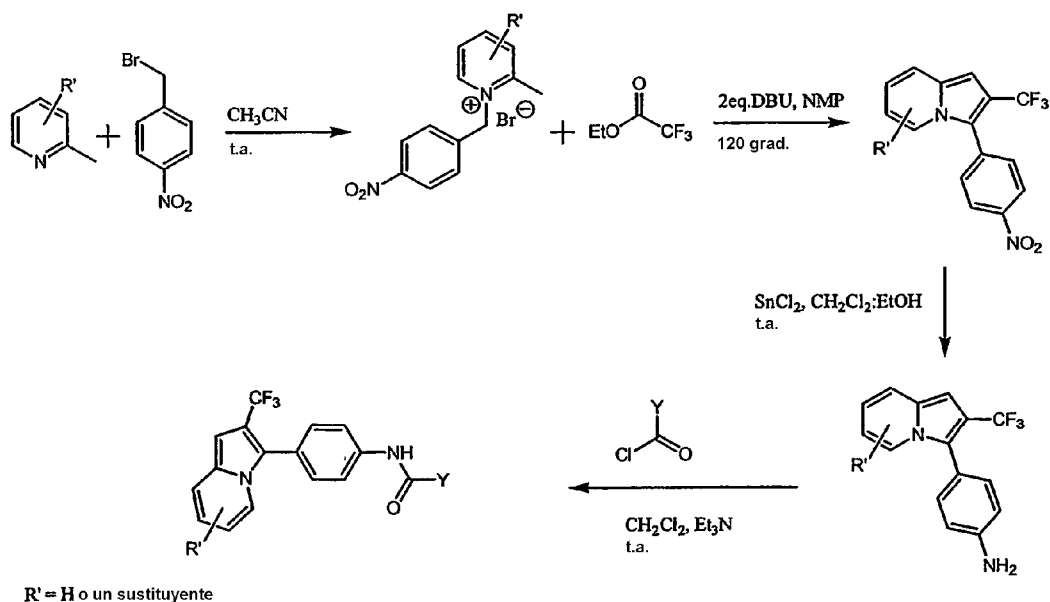
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,61-7,92 (m, 6H); 7,37 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 3,00 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 432,0; Encontrado: 432,0.

### 5 **Compuesto 32:**

A una disolución de 1,4-fenilendiamina (1,95 g, 18,00 mmoles, 6,00 equiv.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,364 g, 3,6 mmoles, 1,20 equiv.) en 20 ml de  $\text{DMF}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió cloruro de 2,3-difluorobenzoilo (0,53 g, 3,00 mmoles, 1,00 equiv.). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas. El sólido precipitado durante la reacción se eliminó mediante filtración, y la disolución se sometió a tratamiento de lavado con  $\text{EtOAc}$ /acuoso para eliminar la DMF. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar (N-4-aminofenil)-2,3-difluorobenzamida como un sólido amarillo claro (0,31 g, 1,25 mmoles, 42%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,87-8,14 (m, 2H); 7,19-7,43 (m, 4H); 6,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 3,66 (br s, 2H).

(N-4-Aminofenil)-2,3-difluorobenzamida (0,20 g, 0,81 mmoles, 1,10 equiv.), 2,5-bistrifluorometil-[1,3,4]oxadiazol (0,15 g, 0,73 mmoles, 1,00 equiv.),  $\text{HOAc}$  (0,010 g, 0,25 equiv.) y 5 ml de NMP se mezclaron en un tubo cerrado herméticamente, y se calentaron a  $140^\circ\text{C}$  durante 3 días. El tratamiento habitual y la cromatografía ultrarrápida produjeron N-[4-(3,5-bistrifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il-fenil)-2,3-difluorobenzamida como un sólido blanco (0,267 g, 0,61 mmoles, 84 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,52 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H); 7,91-7,95 (m, 3H); 7,26-7,48 (m, 4H); ESMS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{F}_8\text{N}_4\text{O}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 437,0; Encontrado: 437,0.

### SÍNTESIS GENERAL DE LOS COMPUESTOS 33, 90, 91, 92, 93, Y 125



Una mezcla de 2-picolina (opcionalmente sustituida) (10,73 mmoles) y bromuro de *p*-nitrobencilo (10,73 mmoles) se agitó toda la noche en 10 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. El sólido blanco obtenido se filtró, se lavó con acetonitrilo y secó para proporcionar bromuro de 2-metil-1-(4-nitrobencil)-piridinio opcionalmente sustituido con rendimientos del 50%-95%.

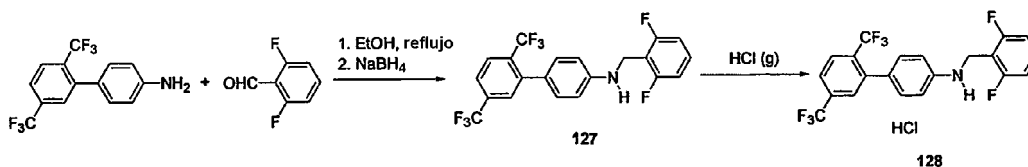
Una mezcla de bromuro de 2-metil-1-(4-nitrobencil)-piridinio opcionalmente sustituido (3,23 mmoles), éster etílico del ácido trifluoroacético (3,23 mmoles) y DBU (6,47 mmoles) en 5 ml de NMP anhidra se calentó en un tubo a presión a  $130\text{-}140^\circ\text{C}$  durante 0,5-8 h. El tubo se enfrió, los contenidos se vertieron en 100 ml de agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El producto se concentró, seguido de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano/ $\text{EtOAc}$  para proporcionar el producto ciclado, 3-(4-nitro-fenil)-2-trifluorometilfenil-indolizina opcionalmente sustituida, con rendimientos del 10%-80%.

A una disolución agitada de 3-(4-nitro-fenil)-2-trifluorometilfenil-indolizina opcionalmente sustituida (1,31 mmoles) en 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$  1:1, se añadió  $\text{SnCl}_2$  (13,06 mmoles) seguido de unas pocas gotas de agua. La mezcla se agitó toda la noche y se concentró. Al residuo se añadieron 20 ml de agua y la disolución se llevó hasta un pH de aproximadamente 8-9 usando  $\text{NaOH}$  2N. La mezcla resultan-

te se extrajo sucesivamente con acetato de etilo (20 ml x 4), se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La capa orgánica se concentró a vacío para proporcionar 4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenilamina opcionalmente sustituida con rendimientos del 70-97%.

5 A una disolución de 4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenilamina opcionalmente sustituida (0,30 mmoles) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió cloruro de acilo (0,30 mmoles), seguido de diisopropil-etilamina (0,60 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y se eluyó a través de una almohadilla corta de gel de sílice usando una mezcla de hexano:acetato de etilo para proporcionar el producto, compuestos 33, 90, 91, 92, 93, o 125, con rendimientos de 80-96%.

#### SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 127 Y 128



**Procedimiento General:** Una mezcla agitada de 2,5-bis-trifluorometil-bifenil-4-ilamina (1,0 mmoles) y 2,6-difluoro-benzaldehído (1,2 mmoles) en etanol (20 ml) se puso a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El extracto orgánico se lavó con agua y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El aceite obtenido al concentrar la capa orgánica se cromatografió de forma ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto 127 como un aceite amarillento (305 mg).

15

Se burbujeó  $\text{HCl}$  gaseoso a través de una disolución agitada del compuesto 127 (294 mg) en  $\text{EtOH}$  durante 5 min. La eliminación del disolvente a vacío dio la sal 128 como un sólido blanco (323 mg).

20 Los otros compuestos ejemplares de esta invención se sintetizaron usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

#### DATOS ANALÍTICOS REPRESENTATIVOS PARA OTROS COMPUESTOS EJEMPLARES DE ESTA INVENCION:

##### Compuesto 1:

25  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,48-8,67 (m, 3H); 8,02 (dd,  $J = 6,6$  Hz, 5,1 Hz, 1H); 7,69-7,77 (m, 3H); 7,57 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,48 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,18-7,38 (m, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$  (M - H): 359,0; Encontrado: 359,0.

##### Compuesto 2:

30  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,51-8,65 (m, 3H); 8,01 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,57 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,20-7,58 (m, 6H); 2,29 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}$  (M + H)<sup>+</sup>: 307,1; Encontrado: 307,1.

##### Compuesto 3:

$\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,49-8,68 (m, 3H); 8,03 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 7,54-7,83 (m, 7H); 7,18-7,30 (m, 1H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$  (M + H)<sup>+</sup>: 361,0; Encontrado: 361,1.

##### Compuesto 4:

35  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,36-8,48 (m, 1H); 7,74-8,06 (m, 4H); 7,26-7,59 (m, 6H); ESMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{NO}$  (M + H)<sup>+</sup>: 446,1; Encontrado: 446,1.

##### Compuesto 7:

40  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,11 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 8,73 (dd,  $J = 4,8$  Hz, 1,8 Hz, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,22 (dt,  $J = 5,1$  Hz, 2,1 Hz, 1H); 7,70-7,76 (m, 3H); 7,26-7,58 (m, 6H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  (M + H)<sup>+</sup>: 343,1; Encontrado: 343,1.

##### Compuesto 8:

$\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,79 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H); 8,29 (s, 1H); 7,70-7,76 (m, 5H); 7,57 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,48 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,26-7,37 (m, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  (M + H)<sup>+</sup>: 343,1; Encontrado: 343,1.



**Compuesto 12:**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,00 (s, 1H); 8,92 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H); 7,26-7,77 (m, 9H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 411,0; Encontrado: 411,0.

**Compuesto 15:**

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,39 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 7,86-7,91 (m, 1H); 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,21-7,40 (m, 5H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 378,0; Encontrado: 378,0.

**Compuesto 16:**

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,55 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 7,83-7,89 (m, 1H); 7,68-7,76 (m, 3H); 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32-7,36 (m, 3H); 7,15-7,24 (m, 2H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 378,0; Encontrado: 378,0.

**Compuesto 19:**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,47 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); 7,69-7,86 (m, 4H); 7,54-7,60 (m, 3H); 7,180-7,35 (m, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 396,1; Encontrado: 396,0.

**Compuesto 20:**

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,37 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 7,87-7,92 (m, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,45 (dd, *J* = 9,0 Hz, 2,4 Hz, 1H); 7,19-7,39 (m, 6H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 396,1; Encontrado: 396,0.

**Compuesto 21**

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 3H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,77 (td, *J* = 1,2, 6,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,53 (td, *J* = 1,2, 7,5 Hz, 1H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 416,09; Encontrado: 417,1

**Compuesto 22:**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,38 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 7,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,19-7,58 (m, 7H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 396,1; Encontrado: 396,0.

**Compuesto 23:**

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,43 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 7,89 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,20-7,62 (m, 7H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>5</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 412,0; Encontrado: 412,0,

**Compuesto 27:**

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,03 (s, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,25-7,63 (m, 5H); 2,97 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS (M + H)<sup>+</sup>: 398,0; Encontrado: 398,0.

**Compuesto 29:**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,41 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H); 7,87-7,92 (m, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,22-7,48 (m, 7H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 378,0; Encontrado: 378,0.

**Compuesto 30**

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,41 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); 7,9 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,59-7,65 (m, 2H); 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,23-7,42 (m, 2H); 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 365,0; Encontrado: 365,0.

**Compuesto 31**

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,38 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); 7,83-7,89 (m, 1H); 7,69 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,5 Hz, 2H); 7,54-7,57 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 2H); 6,82-6,93 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 370,1; Encontrado: 370,1.

**Compuesto 34**

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,72 (br s, 1H); 7,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 2,63 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS (M + H)<sup>+</sup>: 421,0; Encontrado: 421,0.

**Compuesto 35**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,63 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H); 7,88-7,97 (m, 3H); 7,27-7,44 (m, 5H); 7,06-7,08 (m, 1H); 6,97 (dd,  $J = 5,4$  Hz, 3,9 Hz, 1H); ESMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 451,0; Encontrado: 451,0.

5 **Compuesto 37**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,51 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H); 8,27 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 8,09 (dd,  $J = 6,9$  Hz, 2,1 Hz, 2H); 7,86-7,92 (m, 3H); 7,72 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,24-7,43 (m, 2H); ESMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 404,0; Encontrado: 404,0.

**Compuesto 38**

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,95 (s, 1H); 8,29 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 1,8 Hz, 1H); 7,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,78 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,48 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,34 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H); 7,11 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 4,04 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 440,1; Encontrado: 440,2.

**Compuesto 39**

15 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,64 (s, 1H); 7,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,737,77 (m, 3H); 7,62 (s, 1H); 7,35 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,56 (s, 1H); 2,53 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 415,1; Encontrado: 415,1.

**Compuesto 40**

20 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,02 (s, 1H); 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,73 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 4,13 (s, 3H); 2,27 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 428,1; Encontrado: 428,2.

**Compuesto 41**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,49 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 7,74-7,92 (m, 4H); 7,64 (s, 1H); 7,40 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); ESMS calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 418,0; Encontrado: 418,1.

25 **Compuesto 42**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,43 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,76 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,08 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H); ESMS calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 401,0; Encontrado: 401,1.

**Compuesto 43**

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,90 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,61-7,66 (m, 3H); 7,44 (s, 1H); 7,35 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 2,69 (s, 3H); 2,52 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 429,1; Encontrado: 429,2.

**Compuesto 44**

35 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,41 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H); 7,81-7,86 (m 1H); 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,16-7,34 (m, 4H); 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 374,1; Encontrado: 374,1.

**Compuesto 45**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,90 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,50-7,75 (m, 6H); 7,28-7,40 (m, 5H); 2,54 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 424,1; Encontrado: 424,2.

40 **Compuesto 46**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,33 (d,  $J = 12,9$  Hz, 1H); 7,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,11-7,71 (m, 8H); 6,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_2$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 354,1; Encontrado: 354,1.

**Compuesto 47**

45 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,34 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H); 7,89-7,94 (m, 1H); 7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,22-7,42 (m, 3H); 7,16 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 7,07 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); ESMS calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}$  ( $M + \text{H}$ ) $^+$ : 338,1; Encontrado: 338,1.

**Compuesto 48**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,65 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,737,76 (m, 3H); 7,62 (s, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,56 (s, 1H); 2,53 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 415,1; Encontrado: 415,1.

5 **Compuesto 49**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 11,92 (s, 1H); 10,78 (s, 1H); 7,37-8,02 (m, 8H); 6,86-7,08 (m, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 426,1; Encontrado: 426,1.

**Compuesto 50**

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,36 (d, *J* = 13,8Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H) 7,74-7,72 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 381,12; Encontrado: 382,1

**Compuesto 51**

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,48 (s, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,61-7,67 (m, 3H); 7,42 (s, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 2,80 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 415,1; Encontrado: 415,1.

**Compuesto 52**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,35 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 7,87-7,93 (m, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,21-7,38 (m, 4H); 7,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,23 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>OF<sub>2</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 352,1; Encontrado: 352,1.

20 **Compuesto 53**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,38 (s, 1H); 3,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H); 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 405,1; Encontrado: 405,1.

**Compuesto 54**

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,70-7,76 (m, 3H); 7,62 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,16-7,36 (m, 5H); 2,41 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 438,1; Encontrado: 438,1.

**Compuesto 55**

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,69-7,76 (m, 3H); 7,61 (s, 2H); 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,34-7,40 (m, 3H); 7,22 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>6</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 458,1; Encontrado: 458,1.

**Compuesto 56**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,61-7,76 (m, 5H); 7,12-7,37 (m, 5H); 5,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>7</sub>NO (M + H)<sup>+</sup>: 458,1; Encontrado: 458,1.

35 **Compuesto 57**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,54-7,75 (m, 4H); 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,23-7,29 (m, 1H); 7,06-7,11 (m, 2H); 6,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 454,1; Encontrado: 454,1.

**Compuesto 58**

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,92 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 8,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,62-7,93 (m, 7H); 7,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); ESMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 461,1; Encontrado: 461,1.

**Compuesto 59**

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,86 (s, 1H); 7,54-7,62 (m, 4H); 6,83-6,93 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,95 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 356,1; Encontrado: 356,1.

**Compuesto 60**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6,83-7,69 (m, 12H); 3,81 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 348,1; Encontrado: 348,1.

**Compuesto 61**

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,61 (dd, *J* = 4,8 Hz, 1,8 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,68-7,81 (m, 5H); 7,61 (s, 1H); 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,21-7,25 (m, 1H); 2,74 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 425,1; Encontrado: 425,1.

**Compuesto 62**

- 10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,62 (s, 1H); 7,70-7,90 (m, 5H); 7,63 (s, 1H); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,95-7,07 (m, 2H); 4,50-4,52 (m, 2H); 4,34-4,37 (m, 2H); ESMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 468,1; Encontrado: 468,1.

**Compuesto 63**

- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,43 (s, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,677,76 (m, 4H); 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 3,99 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 414,1; Encontrado: 414,1.

**Compuesto 64**

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,40-8,48 (m, 3H); 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 6,84-6,93 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 349,1; Encontrado: 349,1.

**Compuesto 65**

- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,60 (s, 1H); 8,38-8,48 (m, 2H); 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,73-7,75 (m, 3H); 7,61 (s, 1H); 7,27-7,37 (m, 3H); 2,48 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 425,1; Encontrado: 425,1.

**Compuesto 66**

- 25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,67 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,24-7,29 (m, 3H); 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 453,1; Encontrado: 453,1.

**Compuesto 67**

- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,64-8,68 (m, 2H); 8,43 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); 8,05 (dd, *J* = 6,6 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,57-7,61 (m, 2H); 6,84-6,95 (m, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 353,1; Encontrado: 353,1.

**Compuesto 68**

- 35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62-8,66 (m, 2H); 8,47 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 6,6 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,69-7,73 (m, 2H); 7,52-7,57 (m, 2H); 7,25-7,30 (m, 2H); 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 357,1; Encontrado: 357,1.

**Compuesto 69**

- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,66-8,70 (m, 2H); 8,49 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H); 8,05 (dd, *J* = 6,6 Hz, 4,8 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 429,1; Encontrado: 429,1.

**Compuesto 70**

- 40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,73 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,35 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,25 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 7,10-7,13 (m, 2H); 6,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,42 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 333,1; Encontrado: 333,1.

**Compuesto 72**

- 45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,00-7,94 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 367,1; Encontrado: 368,1

**Compuesto 73**

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,68 (d, J = 3,0Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 1,5, 4,8Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 13,8Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 4,8, 6,6Hz, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,7Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,7, 9,0Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0Hz, 1H), 6,32 (t, J = 73,2Hz, 1H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 392,05; Encontrado: 393,0

**Compuesto 74**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,63 (s, 5H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,7Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,54 (s, 6H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 422,1; Encontrado: 423,3

**Compuesto 75**

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,39-8,50 (m, 3H); 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,46-7,62 (m, 5H); 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 2,48 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 391,1; Encontrado: 391,3.

**Compuesto 76**

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,50-8,55 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,21-7,38 (m, 5H); 2,49 (s, 3H); 2,39 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>OS (M + H)<sup>+</sup>: 335,1; Encontrado: 335,1.

**Compuesto 77**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,50 (s, 1H); 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,18-7,36 (m, 7H); 2,62 (q, J = 7,8 Hz, 2H); 2,49 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 317,2; Encontrado: 317,3.

**Compuesto 78**

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,54 (s, 1H); 8,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,16-7,41 (m, 7H); 3,08 (hept, J = 6,9 Hz, 1H); 2,50 (s, 3H); 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 331,2; Encontrado: 331,3.

**Compuesto 79**

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,79 (s, 1H); 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,92 (dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H); 7,19-7,27 (m, 3H); 6,88-6,90 (m, 2H); 7,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 349,2; Encontrado: 349,3.

**Compuesto 80**

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,54-8,57 (m, 2H); 7,62-7,70 (m, 3H); 7,327,37 (m, 3H); 7,04-7,26 (m, 3H); 2,55-2,70 (m, 4H); 2,51 (s, 3H); 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 345,2; Encontrado: 345,2.

**Compuesto 81**

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,51 (s, 1H); 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,18-7,34 (m, 3H); 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 2,53 (s, 6H); 2,49 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 366,1; Encontrado: 366,1.

**Compuesto 82**

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,98 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,89-7,92 (m, 1H); 7,68-7,76 (m, 3H); 7,26-7,38 (m, 3H); 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,45-4,51 (m, 1H); 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H); 2,43 (s, 3H); 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESMS calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 390,2; Encontrado: 390,1

**Compuesto 83**

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,48 (s, 1H); 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 8,34 (s, 1H); 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,21-7,31 (m, 3H); 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(M + H)<sup>+</sup>: 367,1; Encontrado: 367,1

**Compuesto 87**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,8 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 7,0 (m, 2H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>5</sub>NO: 412,0; Encontrado: 412,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 88**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,9 (br, 1H), 7,6 (d, 2H, J = 8), 7,4 (m, 2H), 7,2 (d, 2H, J = 8), 7,1 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO: 338,1; Encontrado: 338,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 **Compuesto 89**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,0 (br, 1H), 7,6 (d, 2H, J = 8), 7,4 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,9 (m, 2H); ESMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO: 378,0; Encontrado: 378,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 91**

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,58 (d, J = 16,8Hz, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,86-7,80 (m, 3H), 7,51 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,43 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (td, J = 1,5, 7,8Hz, 1H); ESMS calculado para C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O (M + H)<sup>+</sup>: 416,09; Encontrado: 417,0

**Compuesto 92**

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,87-7,83 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,7Hz, 2H), 7,53-7,41 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M + H)<sup>+</sup>: 440,13; Encontrado: 441,1

**Compuesto 126**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,9 (br, 1H), 7,7 (d, 2H, J = 8), 7,5 (d, 2H, J = 8), 7,4 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,9 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 370,1; Encontrado: 370,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 127**

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (d, 2H, J = 8), 7,0 (m, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>F<sub>8</sub>NO: 446,5; Encontrado: 446,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 127**

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 10,9 (br, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,6 (d, 2H, J = 8), 7,4 (m, 1H), 7,2 (m, 4H), 2,40 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>NO: 392,1; Encontrado: 392,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 **Compuesto 128**

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,0 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 4H), 6,7 (d, 2H, J = 8), 6,3 (t, 1H, J = 6), 4,3 (d, 2H, J = 6); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>8</sub>N: 432,1; Encontrado: 432,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 129**

30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8,0 (d, 1H, J = 8), 7,9 (d, 1H, J = 8), 7,65 (s, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 4H), 6,7 (d, 2H, J = 8), 4,3 (s, 2H); ESMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>F<sub>8</sub>N: 432,1; Encontrado: 432,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 130**

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (m, 3H), 6,7 (d, 2H, J = 8), 4,4 (d, 2H, J = 6), 4,2 (t, 1H, J = 6), 3,78 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO: 360,1; Encontrado: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 131**

35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 7,4 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (d, 1H, J = 3), 7,1 (m, 3H), 6,7 (d, 2H, J = 8), 4,3 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO: 360,1; Encontrado: 360,0 (M+H)<sup>+</sup>.

**Compuesto 132**

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,68-7,62 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,7Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,7, 8,7Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,31 (t, J = 73,8Hz, 1H), 3,00 (s, 3H); ESMS calculado para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M + H)<sup>+</sup>: 395,03; Encontrado: 396,0

**EJEMPLOS 2: INHIBICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE IL-2**

45 Se colocaron células Jurkat en una placa de 96 pocillos (0,5 millones de células por pocillo en 1% de medio FBS), y después se añadieron compuestos de ensayo de esta invención a diferentes concentraciones. Después de 10 minutos, las células se activaron con PHA (concentración final 2,5 µg/ml) y se incubaron durante 20 horas a 37°C en CO<sub>2</sub>. El volumen final fue 200 µl. Tras la incubación, las células se centrifugaron, y los sobrenadantes se recogieron y se almacenaron a -70°C antes de ensayar la pro-

ducción de IL-2. Para detectar la producción de IL-2, se usó un kit de ELISA comercial (IL-2 Eli-pair, Diaclone Research, Besancon, Francia), a partir del cual se obtuvieron las curvas de respuesta frente a la dosis. El valor de IC<sub>50</sub> se calculó como la concentración a la que se inhibió el 50% de la producción máxima de IL-2 tras la estimulación frente a un control sin estimulación.

IC <sub>50</sub>	Compuestos
<100 nM	18, 20, 21, 23*, 24, 27, 28, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 125, 126, 127, 128, 129, 130 y 131
100-500 nM	1, 2, 8, 12, 15, 16, 19, 22, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 48, 51, 60, 62, 70, 71, 77, 78, 80, 90 y 91
500 nM -1 μM	3, 4, 7, 35, 39, 49, 57, 61 y 131
>1 μM	5, 6, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 25 y 26
No ensayado	29, 30, 31

5

\* Valor más bajo de IC<sub>50</sub>

### EJEMPLO 3: ACTIVACIÓN DEL CANAL DE TRPM4

Las corrientes TRPM4 se midieron en células Jurkat y células HEK-293 que sobreexpresan TRPM4. La disolución externa contenía lo siguiente (mM): NaCl 140, KCl 2,8, MgCl<sub>2</sub> 2, CaCl<sub>2</sub> 1, glucosa 10, y HEPES-NaOH 10 (pH 7,2). La disolución interna contenía lo siguiente (mM): glutamato potásico 120, NaCl 8, MgCl<sub>2</sub> 1, K-BAPTA 10, HEPES-CsOH 10 (pH 7,2). Se proporcionaron rampas cada 2 s (-100 a +100 mV en 50 ms), y las células se mantuvieron a -80 mV entre las rampas. El calcio intracelular libre se ajustó a 300 nM.

10

Los compuestos representativos de esta invención (incluyendo los Compuestos 23 y 24) se ensayaron para determinar la capacidad para activar TRPM4 usando este método. Los valores de EC<sub>50</sub> oscilaron de 20 a 50 nM.

15

### EJEMPLO 4: ESTUDIOS DE PINZAMIENTO ZONAL DE LA INHIBICIÓN DE CORRIENTE I<sub>CRAC</sub> EN CÉLULAS RBL, CÉLULAS JURKAT, Y CÉLULAS T PRIMARIAS

En general, se usó un método de pinzamiento zonal de célula completa para examinar los efectos de un compuesto de la invención sobre un canal que media I<sub>CRAC</sub>. En tales experimentos, se estableció una medida de referencia para una célula pinzada. Entonces, se perfusionó (o se pulsó) un compuesto a ensayar a las células en la disolución externa, y se midió el efecto del compuesto sobre I<sub>CRAC</sub>. Un compuesto que modula I<sub>CRAC</sub> (por ejemplo, inhibe) es un compuesto que es útil en la invención para modular la actividad del canal iónico de CRAC.

20

#### 1) Células RBL

25

#### **Células**

Se hicieron crecer células de leucemia basófila de rata (RBL-2H3) en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino en una atmósfera de 95% de aire/5% de CO<sub>2</sub>. Las células se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio 1-3 días antes del uso.

**Condiciones de Registro**

5 Las corrientes de membrana de las células individuales se registraron usando la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal con un EPC10 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania). Los electrodos (2-5 MΩ de resistencia) se obtuvieron a partir de tubos capilares de vidrio de borosilicato (Sutter Instruments, Novato, Ca). Los registros se realizaron a temperatura ambiente.

**Disolución de pipeta intracelular**

Glutamato de cesio 120 mM; CsCl 20 mM; CsBAPTA 10 mM; CsHEPES 10 mM; NaCl 8 mM; MgCl<sub>2</sub> 1 mM; IP3 0,02 mM; pH = 7,4 ajustado con CsOH. (Protegida de la luz y mantenida en hielo antes del experimento).

10 **Disolución extracelular**

NaCl 138 mM; NaHEPES, 10 mM; CsCl 10 mM; CaCl<sub>2</sub> 10 mM; Glucosa 5,5 mM; KCl 5,4 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4 mM; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 3 mM a pH = 7,4 ajustado con NaOH.

**Tratamiento con el compuesto**

15 Cada compuesto se diluyó a partir de una disolución madre 10 mM en serie usando DMSO (10 μM, 3,2 μM, 1 μM, 316 nM, 100 nM, 32 nM). La concentración final de DMSO se mantuvo siempre a 0,1%.

**Procedimiento experimental**

20 Las corrientes I<sub>CRAC</sub> se monitorizaron cada 2 segundos usando un protocolo de 50 milisegundos, en el que el voltaje fue elevándose en rampa desde -100 mV hasta +100 mV. El potencial de membrana se mantuvo a 0 mV entre las rampas de ensayo. En un experimento típico, las corrientes entrantes pico se desarrollarían en 50-100 segundos. Una vez que se estabilizaron las corrientes I<sub>CRAC</sub>, las células se perfusionaron con compuestos en la disolución extracelular. Al final de un experimento, las corrientes I<sub>CRAC</sub> que quedan se sometieron entonces a un compuesto de control (SKF96365, 10 μM) para asegurar que la corriente todavía se podía inhibir.

**Análisis de los datos**

25 El nivel de corriente I<sub>CRAC</sub> se determinó midiendo la amplitud de corriente entrante a -80 mV de la rampa de voltaje en un análisis fuera de línea usando MATLAB. La inhibición de la corriente I<sub>CRAC</sub> para cada concentración se calculó usando la amplitud pico al comienzo del experimento a partir de la misma célula. El valor de IC<sub>50</sub> y el coeficiente de Hill para cada compuesto se estimaron ajustando todos los puntos de datos individuales a una única ecuación de Hill.

30 **Resultados**

La Tabla 1 muestra la concentración de los compuestos de la invención que inhiben el 50% de la corriente I<sub>CRAC</sub> en células RBL. Como se puede observar de los datos en la Tabla 1, varios compuestos de la invención inhiben la corriente I<sub>CRAC</sub> a una concentración menor de 300 nM.

Número de compuesto	IC <sub>50</sub>
31	0,1 μM
75	0,2 μM
66	0,3 μM
84	0,3 μM
27	0,4 μM
79	0,8 μM
SKF96365	4 μM

35 Tabla 1: Concentración de compuestos de la invención que inhiben el 50% de la corriente I<sub>CRAC</sub> en células RBL.

**2) Células Jurkat****Células**



Se hicieron crecer células T Jurkat sobre cubreobjetos de vidrio, se transfirieron a la cámara de registro, y se mantuvieron en una disolución de Ringer modificada estándar de la siguiente composición: NaCl 145 mM, KCl 2,8 mM, CsCl 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, glucosa 10 mM, HEPES-NaOH 10 mM, pH 7,2.

## 5 Disolución Extracelular

La disolución externa contenía 10 mM de CaNaR, 11,5 mM de glucosa y el compuesto de ensayo a las concentraciones descritas más abajo.

### Disolución de Pipeta Intracelular

10 La disolución de pipeta intracelular estándar contenía: glutamato de cesio 145 mM, NaCl 8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ATP 0,5 mM, GTP 0,3 mM, pH 7,2 ajustado con CsOH. La disolución se suplementó con una mezcla de 10 mM de Cs-BAPTA y 4,3-5,3 mM de CaCl<sub>2</sub> para tamponar [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> a los niveles de reposo de 100-150 mM.

### Registros del pinzamiento zonal

15 Los experimentos del pinzamiento zonal se llevaron a cabo en la configuración de célula completa herméticamente sellada a 21-25°C. Los registros de corriente de alta resolución se adquirieron mediante un sistema amplificador del pinzamiento zonal a base de ordenador (EPC-9, HEKA, Lambrecht, Alemania). Las pipetas del pinzamiento revestidas con Sylgard® tuvieron resistencias entre 2-4 MΩ tras llenar con la disolución intracelular estándar. Inmediatamente tras el establecimiento de la configuración de célula completa, se suministraron rampas de voltaje de 50 ms de duración que abarcan el intervalo de voltajes de -100 a +100 mV a partir de un potencial de mantenimiento de 0 mV a una tasa de 0,5 Hz durante un período de 300 a 400 segundos. Todos los voltajes se corrigieron para un potencial de unión líquido de 10 mV entre las disoluciones externa e interna. Las corrientes se filtraron a 2,3 kHz y se digitalizaron a intervalos de 100 μs. Las corrientes capacitivas y la resistencia en serie se determinaron y se corrigieron antes de cada rampa de voltaje usando la compensación de capacitancia automática del EPC-9.

### Análisis de datos

30 Las primeras rampas antes de la activación de I<sub>CRAC</sub> (habitualmente 1 a 3) se filtraron digitalmente a 2 kHz, se reunieron y se usaron para la resta de fuga de todos los registros de corriente subsiguientes. El desarrollo temporal de baja resolución de corrientes entrantes se extrajo de los registros de corriente de rampa individual corregidas en la fuga, midiendo la amplitud de corriente a -80 mV o un voltaje de elección.

### Resultados

1 μM del Compuesto 66 dio como resultado la inhibición de >90% de I<sub>CRAC</sub> en células Jurkat (n = 3).

35 1 μM del Compuesto 31 dio como resultado la inhibición de >43% de I<sub>CRAC</sub> en células Jurkat (n = 3).

10 μM del Compuesto 66 no tuvo ningún efecto sobre las corrientes de TRPM4 en células Jurkat.

## 3) Células T Primarias

### 40 Preparación de Células T Primarias

45 Las células T primarias se obtuvieron de muestras de sangre completa humana añadiendo 100 μl de cóctel de enriquecimiento de células T humanas RosetteSep® a 2 ml de sangre completa. La mezcla se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se diluyó con un volumen igual de PBS que contiene 2% de FBS. La mezcla se colocó en capas sobre la parte superior de un medio de densidad DM-L RosetteSep®, y después se centrifugó durante 20 minutos a 1200 g a temperatura ambiente. Las células T enriquecidas se recuperaron de la interfaz plasma/medio de densidad, y después se lavaron dos veces con PBS que contiene 2% de FBS, y se usaron en experimentos de pinzamiento zonal siguiendo el procedimiento descrito para las células RBL.

### Resultados

50 La Figura 1 es una gráfica del porcentaje de inhibición de la corriente I<sub>CRAC</sub> en células RBL y células T primarias en presencia de concentraciones variables de compuesto 31. Como control, se usó la inhibición de la corriente I<sub>CRAC</sub> por SKF96365, un inhibidor conocido de I<sub>CRAC</sub>. Como se puede observar de la Figura 1, el compuesto 31 inhibe la corriente I<sub>CRAC</sub> igualmente bien en células T primarias y en células

RBL.

**EJEMPLO 5: INHIBICIÓN DE MÚLTIPLES CITOCINAS EN PBMC HUMANAS PRIMARIAS**

Se estimularon células mononucleares de sangre periférica (PBMC) con fitohemaglutinina (PHA) en presencia de concentraciones variables de compuestos de la invención o ciclosporina A (CsA), un inhibidor conocido de la producción de citocinas. La producción de citocinas se midió usando kits de ensayo de ELISA humanos comercialmente disponibles (de Cell Science, Inc.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

La Tabla 2 muestra la concentración de CsA y de los compuestos 31, 66 y 75 que inhiben el 50% de la producción de citocinas. Como se puede observar de los datos, los compuestos 31, 66 y 75 son potentes inhibidores de IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Además, los compuestos de la invención no inhiben la citocina antiinflamatoria IL-10.

Número de Compuesto	IL-2 (nM)	IL-4 (nM)	IL-5 (nM)	IL-10 (nM)	IL-13 (nM)	GM-CSF (nM)	INF- $\gamma$ (nM)	TNF- $\alpha$ (nM)
CsA	3	25	7	948	67	109	18	26
75	4	103	7	>1000	15	152	23	81
31	6	71	11	>1000	51	97	42	68
66	20	445	21	>1000	75	448	88	271

Tabla 2: Valores de IC<sub>50</sub> para la inhibición de citocinas.**EJEMPLO 6: LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN SON INHIBIDORES POTENTES DE LA DESGRANULACIÓN EN CÉLULAS RBL****Procedimiento:**

El día antes de que se llevara a cabo el ensayo, se incubaron células RBL, que se habían hecho crecer hasta confluencia en una placa de 96 pocillos, a 37°C durante al menos 2 horas. El medio se substituyó en cada pocillo con 100  $\mu$ l de medio reciente que contiene 2  $\mu$ g/ml de anti-DNP IgE.

En el día del ensayo, las células se lavaron una vez con PRS (2,6 mM de glucosa y 0,1% de BSA) y se añadieron a cada pocillo 160  $\mu$ l de PRS. El compuesto de ensayo se añadió a un pocillo en 20  $\mu$ l de disolución a 10X de la concentración deseada, y se incubó durante 20 a 40 minutos a 37°C. 20  $\mu$ l de 10X anti-IgE de ratón (10  $\mu$ l/ml). La desgranulación máxima se produjo entre 15 y 40 minutos después de la adición de anticuerpo anti-IgE.

**Resultados:**

La Figura 2 es una gráfica del porcentaje de inhibición de la desgranulación en células RBL a diversas concentraciones del compuesto 31 y del compuesto 66. La concentración a la que se inhibe el 50% de la desgranulación es 0,38  $\mu$ M para el compuesto 31, y 0,43  $\mu$ M para el compuesto 66. El inhibidor conocido de los canales operados por almacén, SKF96365, requirió más de 20  $\mu$ M para inhibir el 50% de la desgranulación.

**EJEMPLO 7: INHIBICIÓN DE CITOCINAS EN SANGRE COMPLETA RECOGIDA DE MACACOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN****Procedimiento para la Dosificación IV y Oral:**

Tres macacos macho no tratados previamente se dejaron en ayunas toda la noche antes y durante cuatro (4) horas después de cada dosis. A cada mono se le dio una única dosis intravenosa del compuesto de ensayo apropiado, seguido de un lavado de 1 ml de disolución salina para lavar el catéter. La dosis se infundió durante una hora usando bombas de jeringuillas calibradas. Después de un período de aclaramiento de una semana, a los tres monos se les dio una única dosis nasogástrica de la formulación del compuesto de ensayo apropiada, seguido de un lavado con 10 ml con agua del grifo. Después de un segundo período de aclaramiento de una semana, los tres monos recibieron una segunda dosis oral de la formulación del compuesto de ensayo apropiada, seguida de un lavado de 10 ml con agua del grifo. Después de un tercer período de aclaramiento de una semana, los tres monos recibieron una tercera dosis oral de la formulación del compuesto de ensayo apropiada, seguido de un lavado de 10 ml con agua del grifo. Antes de y a 1, 2 y 4 horas después de cada dosis (medido desde el comienzo de la dosificación para las dosis IV), se extrajeron muestras de sangre (3 ml/muestra para el Grupo 1, y 2 ml/muestra para los Grupos 2 y 3) en tubos que contienen heparina sódica, y se almacenaron a temperatura ambiente, y se midió la concentración de los compuestos de ensayo en cada muestra. La Tabla 3 resume el nivel de

dosis, la vía de dosificación y el vehículo recibido por cada mono. CsA se incluyó como control positivo.

Dosis	Grupo	Mono	Formulación de compuesto de ensayo	Vía de la dosis	Vehículo	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de la dosis (ml/kg)	Matriz recogida
1	1	1	CsA	IV	5% de PEG200/5% de Cremophor EL/4,5% de Dextrosa	5	2	Sangre <sup>a</sup>
	2	2	Compuesto 31	IV	5% de PEG 200 / 5% de Cremophor EL / 4,5% de Dextrosa	5	2	Sangre <sup>b,c</sup>
	3	3	Compuesto 75	IV	5% de PEG200/5% de Cremophor EL / 4,5% de Dextrosa	5	2	Sangre <sup>b,c</sup>
2	1	1	CsA	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>a</sup>
	2	2	Compuesto 31	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>
	3	3	Compuesto 75	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>
3	1	1	CsA	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>a</sup>
	2	2	Compuesto 31	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>
	3	3	Compuesto 75	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>
4	1	1	CsA	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>a</sup>
	2	2	Compuesto 31	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>
	3	3	Compuesto 75	PO	0,5% de metilcelulosa	30	1	Sangre <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> 3 ml de sangre recogida antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la dosificación en tubos que contienen heparina sódica.

5 <sup>b</sup> 2 ml de sangre recogida antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la dosificación en tubos que contienen heparina sódica.

<sup>c</sup> 0,5 ml de sangre recogida antes de la dosificación y a 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación en tubos que contienen heparina sódica.

#### Resultados:

10 En la Figura 3 se muestra la producción de IL-2 tras la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre completa tomadas antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la infusión IV. Los datos indican que 4 horas después de la dosificación, los compuestos 31 y 75 inhiben significativamente la producción de IL-2.

En la Figura 4 se muestra la producción de TNF- $\alpha$  tras la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre completa tomadas antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la infusión

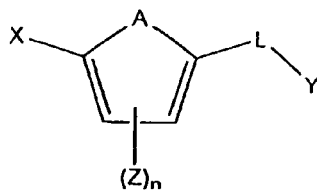
IV. Los datos indican que 4 horas después de la dosificación, ambos compuestos 31 y 75 inhiben significativamente la producción de TNF- $\alpha$ .

5 En la Figura 5 se muestra la producción de IL-2 tras la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre completa tomadas antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la dosificación oral. Los datos indican que 4 horas después de la dosificación, el compuesto 75 inhibe significativamente IL-2.

10 En la Figura 6 se muestra la producción de TNF- $\alpha$  tras la estimulación con PMA/ionomicina en muestras de sangre completa tomadas antes de la dosificación y a 1, 2 y 4 horas después de la dosificación oral. Los datos indican que 4 horas después de la dosificación, el compuesto 75 inhibe significativamente la producción de TNF- $\alpha$ .

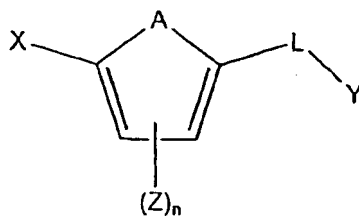
## REIVINDICACIONES

1. Un método in vitro para inhibir la activación de células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto de fórmula (I):



(I)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:
- X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizinilo opcionalmente sustituido,
- Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 10 A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-;
- 15 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>- y —NR-C(O)-;
- 20 cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;
- 25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;
- n es 0 o un número entero de 1 a 4; y
- p es 0, 1, ó 2.
- 35 2. Un método in vitro para inhibir la producción de citocinas en una célula, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizinilo opcionalmente sustituido,

- 5 Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-;

- 10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- 15

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>- y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

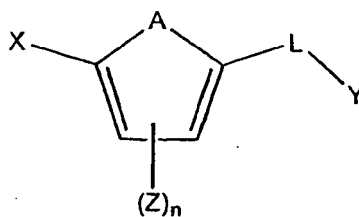
- 25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1, ó 2.

3. El método según la reivindicación 2, en el que la citosina que se inhibe se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , y combinaciones de las mismas.

- 35 4. Un método in vitro para modular un canal iónico en una célula, en el que el canal iónico está implicado en la activación de células inmunitarias, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

- 5 Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-;

- 10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)N<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;
- 15

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>-, y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

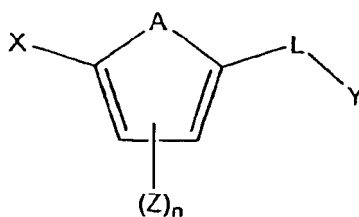
- 25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 n es un número entero seleccionado de 0-4; y

p es 0, 1 ó 2.

5. El método según la reivindicación 4, en el que el canal iónico es TRPM4.

- 35 6. Un método in vitro para inhibir la proliferación de células T y/o células B en respuesta a un antígeno, que comprende administrar a la célula un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

5 Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, o -CH=CZ-.

10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

15 L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>- y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

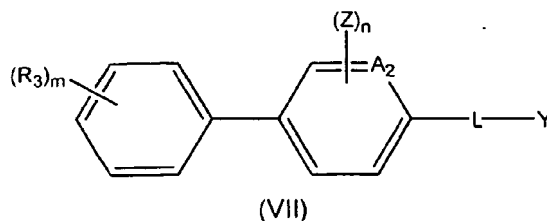
20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso, son independientemente H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

30 p es 0, 1, ó 2.

7. El método según la reivindicación 1, 2, 4 ó 6, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

35 A<sub>2</sub> es CH o CZ;

40 R<sub>3</sub> es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; y

m es 0 o un número entero de 1 a 5.

8. El método según la reivindicación 7, en el que A<sub>2</sub> es CH.

9. El método según la reivindicación 7, en el que L es —NHC(O)- o —NHCH<sub>2</sub>-.

45 10. El método según la reivindicación 9, en el que Y es un fenilo opcionalmente sustituido, un

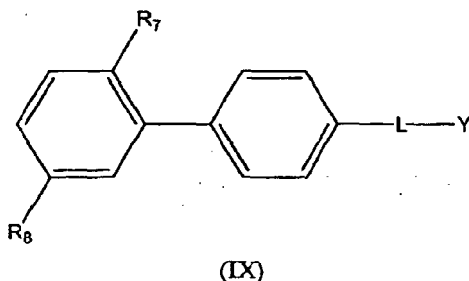


piridilo opcionalmente sustituido, un tiofenilo opcionalmente sustituido, [1,2,3]tiadiazolilo, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo, quinolinilo, imidazolilo, o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.

11. El método según la reivindicación 10, en el que Y es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un [1,2,3]tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

5

12. El método según la reivindicación 11, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

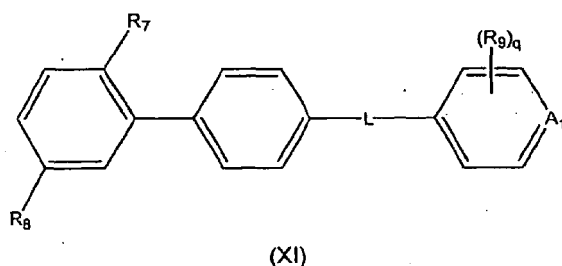


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

10

R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente -H, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con la condición de que al menos uno de R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> no sea -H.

13. El método según la reivindicación 12, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

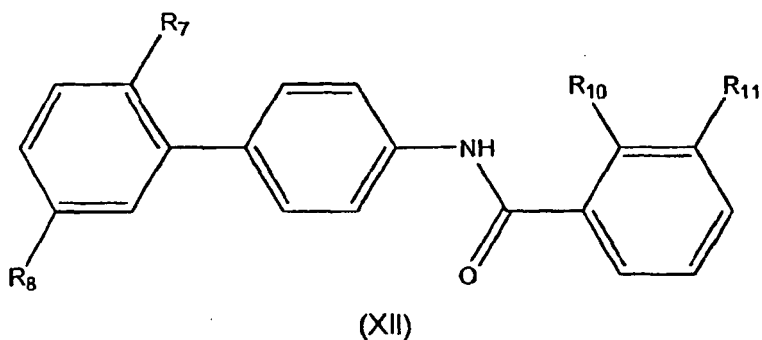
A<sub>1</sub> es CH, CR<sub>9</sub>, N o N→O;

R<sub>9</sub>, para cada caso, es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y

q es 0 o un número entero de 1 a 5.

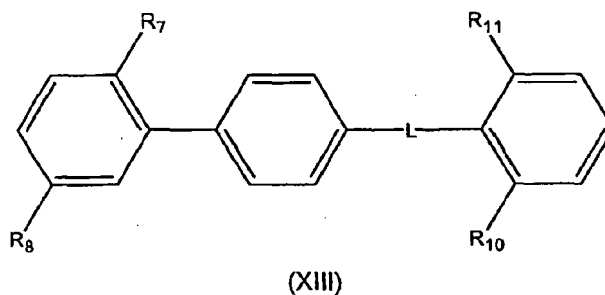
20

14. El método según la reivindicación 13, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



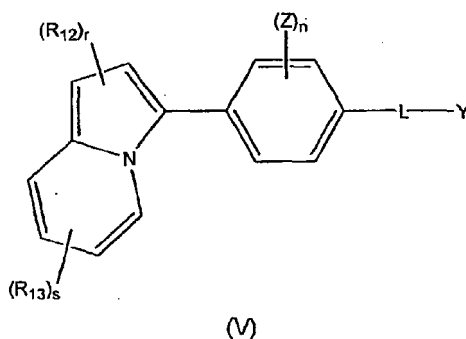
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno, independientemente, -F, -Cl, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15. El método según la reivindicación 13, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son cada uno, independientemente, -F, -Cl, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

16. El método según la reivindicación 1, 2, 4 ó 6, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

10  $R_{12}$  y  $R_{13}$ , para cada caso, son independientemente un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro,

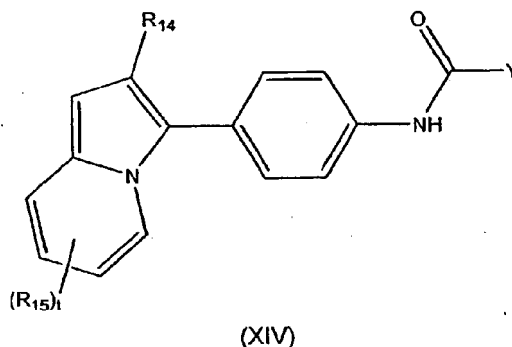
15 haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

r es 0, 1 ó 2; y

s es 0 o un número entero de 1 a 4.

20 17. El método según la reivindicación 16, en el que L es -NHC(O)- e Y es un fenilo opcionalmente sustituido.

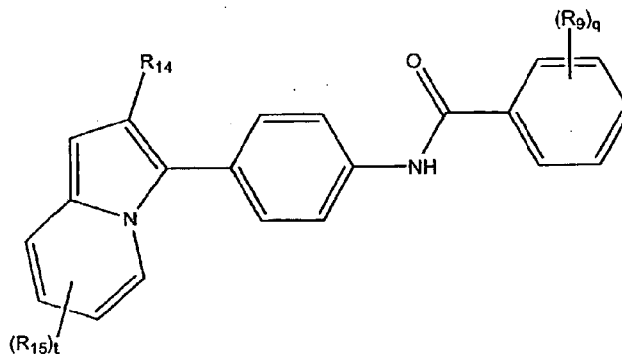
18. El método según la reivindicación 17, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son cada uno, independientemente, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F, -Cl, o -C(O)OCH<sub>3</sub>; y t es 0, 1 ó 2.

19. El método según la reivindicación 18, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

(XV)

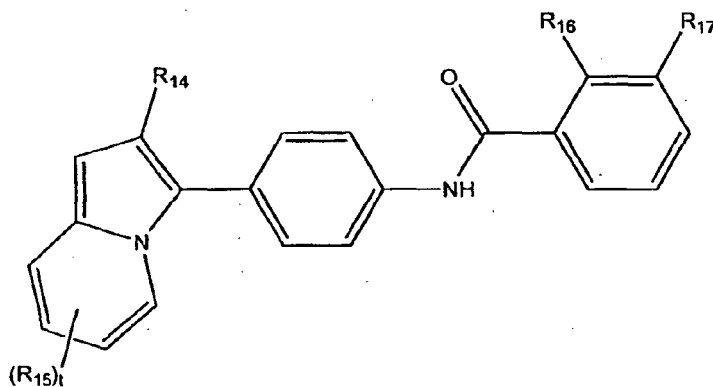
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

R<sub>9</sub>, para cada caso, es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y

10

q es 0 o un número entero de 1 to 5.

20. El método según la reivindicación 19, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

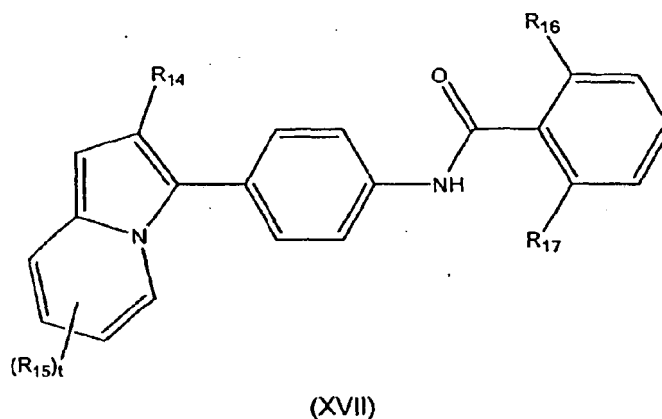


(XVI)

15

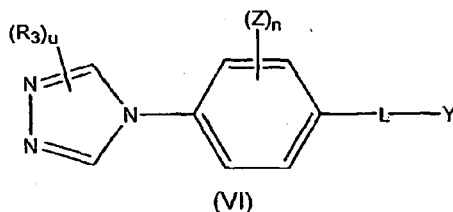
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son cada uno, independientemente, -F, o -OCH<sub>3</sub>.

21. El método según la reivindicación 19, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son cada uno, independientemente, -F, o -OC H<sub>3</sub>.

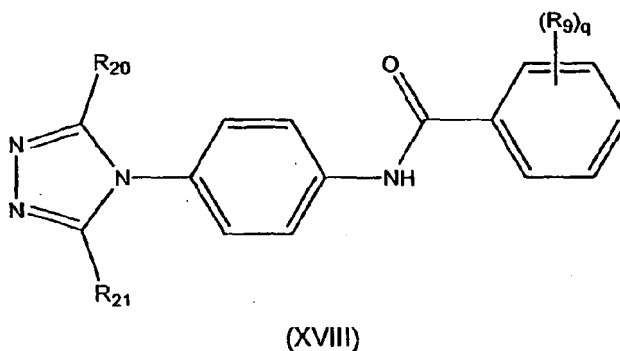
- 5 22. El método según la reivindicación 1, 2, 4 ó 6, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

- 10  $R_3$  es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; y
- u es 0, 1, ó 2.

- 15 23. El método según la reivindicación 22, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

- 20  $R_{20}$  y  $R_{21}$  son cada uno, independientemente, -H, -F, -Cl, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tiofenilo, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, o -OCF<sub>3</sub>;
- $R_9$ , para cada caso, es independientemente halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o hidroxilo; y
- q es 0 o un número entero de 1 a 5.

24. El método según la reivindicación 1, 2, 4 ó 6, en el que a la célula se le administra uno o

más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

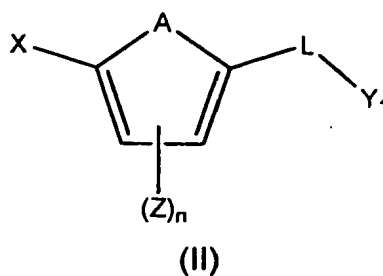
- 3-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;  
 3-Fluoro-N-(2'-metil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;  
 3-Fluoro-N-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;
- 5 N-(2,2'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(1,2-Dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 Dimetilamida del ácido 4'-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bifenil-2-carboxílico;  
 N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;  
 N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;
- 10 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;  
 4-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;  
 4-Trifluorometil-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- 15 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,5-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(3-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- 20 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-6'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;
- 25 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico;  
 (2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-difluoro-benzamida;
- 30 N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(5'-Ciano-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 (4-(3,5-bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico,
- 35 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;

- N-[4-(3-ciano-5-trifluorometil-pirid-2-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxi-benzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico;
- 5 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido [1,2,3]-tiadiazol-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxibenzamida;
- 10 N-(2'-metoxi-5'-metil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-hidroxibenzamida;
- N-(2'-metoxi-5'-acetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- 15 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2',4',5'-trimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dimetilbenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-clorobenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-fluorobenzamida;
- 20 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-metoxibenzamida;
- (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2-metilbenzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-piridin-3-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;
- 25 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- 30 (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-dimetilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-acetilbifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- 35 (2'-difluorometoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-trifluorometoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- (2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;

- (2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-etil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-isopropil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- N-{5-(2',5'-dimetoxifenil)-pirid-2-il}-2-metil-benzamida;
- 5 (2',5'-dietilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-metoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- {2'-(N-dimetilamino)-5'-carbetoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-etoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- N-(2'-dimetoxi-5'-clorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 10 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,4,5-trifluorobenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 15 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,5-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 3,4-dimetoxi-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluorobenzamida;
- 20 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- 25 N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 30 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 2,6-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 35 Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 40 Éster metílico del ácido 3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;

- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- 5 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 10 2,4,5-trifluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 15 2,4,5-trifluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 20 2,3-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;
- N-(2'-trifluorometil-5'-metil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- Sal de HCl de la N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- 25 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- Sal de HCl de la N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- N',N'-dietil-N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)urea;
- 2,3-difluoro-N-[4-(2-trifluoro-metil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Amida del ácido 4-metil-N-[4-(2-metil-indolizin-3-il)-fenil]-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y
- 30 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos.

25. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

- 35 X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizinilo opcionalmente sustituido;



$Y_1$  es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  halogenado, o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

A es  $-CH=CH-$ ,  $-CZ=CH-$ ,  $-CH=CZ-$ ;

- 5 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)_pNR_1R_2$ ;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-NRCH_2-$ , y  $-NR-C(O)-$ ;

cada R se selecciona independientemente de  $-H$ , un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

- 15  $R_1$  y  $R_2$ , para cada caso son, independientemente,  $H$ , un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 20  $R_4$  y  $R_5$ , para cada caso, son independientemente  $H$ , un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado de 0-4; y

p es 0, 1 ó 2,

con la condición de que  $Y_1$  no sea un heteroarilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

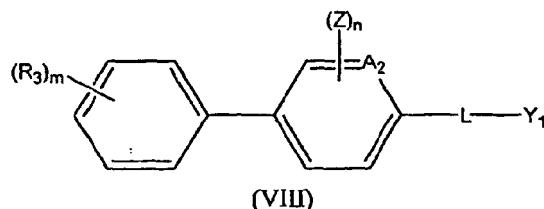
- 30 con la condición de que cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo,  $Y_1$  no sea un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

- 35 con la condición de que cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo,  $Y_1$  no sea un fenilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con  $-S(O)_2NH_2$ ; y

con la condición de que X no sea un nitrofenilo cuando  $Y_1$  es un 1H-pirazolilo sustituido.

- 40 26. El compuesto según la reivindicación 25, en el que el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

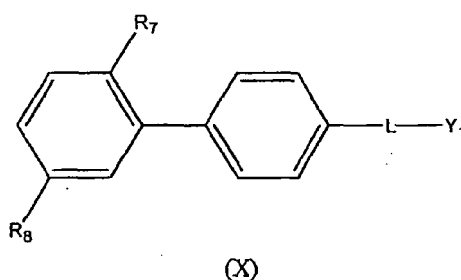
$A_2$  es CH o CZ;

- 45  $R_3$  es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente

sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)_pNR_1R_2$ ; y

m es 0 o un número entero de 1 a 5.

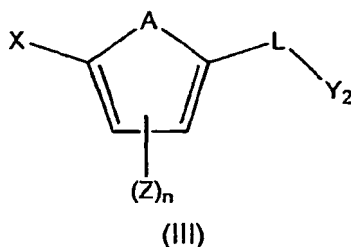
- 5 27. El compuesto según la reivindicación 26, en el que  $A_2$  es CH.
28. El compuesto según la reivindicación 26, en el que L es  $-NHC(O)-$  o  $-NHCH_2-$ .
29. El compuesto según la reivindicación 28, en el que  $Y_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un tiofenilo opcionalmente sustituido, [1,2,3]tiadiazolilo, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-pirazolilo, quinolinilo, imidazolilo, o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.
- 10 30. El compuesto según la reivindicación 29, en el que  $Y_1$  es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un [1,2,3]tiadiazolilo opcionalmente sustituido.
31. El compuesto según la reivindicación 30, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

$R_7$  y  $R_8$  son cada uno, independientemente,  $-H$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-SCH_3$ ,  $-NHCH_3$ , o alquilo  $C_1-C_4$ , con la condición de que al menos uno de  $R_7$  o  $R_8$  no sea  $-H$ .

32. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:
- X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;
- 25  $Y_2$  es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, o un heterociclo opcionalmente sustituido;
- A es  $-CH=CH-$ ,  $-CZ=CH-$ , o  $-CH=CZ-$ .
- 30 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquínilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)_pNR_1R_2$ ;
- L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-NRCH_2-$ , y  $-NR-C(O)-$ ;
- 35 cada R se selecciona independientemente de  $-H$ , un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarboni-

lo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1 ó 2,

con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con —CN o —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

con la condición de que Y<sub>2</sub> no sea un 4,5-dihidroisoxazilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que Y<sub>2</sub> no sea un ciclopentenilo sustituido.

33. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

3-Fluoro-N-(2'-metil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

3-Fluoro-N-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

N-(2,2'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;

N-[4-(1,2-Dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;

Dimetilamida del ácido 4'-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bifenil-2-carboxílico;

N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;

N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido tiofen-2-carboxílico;

4-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

4-Trifluorometil-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;

2,3-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,5-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(3-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-6'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

2,3-Difluoro-N-(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico;
- (2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
- 5 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(5'-Ciano-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- 10 (4-(3,5-bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico,
- N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(3-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(3-ciano-5-trifluorometil-pirid-2-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- 15 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxi-benzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido [1,2,3]-tiadiazol-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- 20 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxibenzamida;
- N-(2'-metoxi-5'-metil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- 25 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-hidroxibenzamida;
- N-(2'-metoxi-5'-acetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico;
- N-(2',4',5'-trimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;
- 30 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dimetilbenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-clorobenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-fluorobenzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-metoxibenzamida;
- (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- 35 N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2-metilbenzamida;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-piridin-3-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;

- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;
- (2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 5 (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- (2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2',5'-dimetilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 10 (2'-metoxi-5'-acetilbifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- (2'-difluorometoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-trifluorometoxibifenil-4-il}-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- (2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 15 (2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-etil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-isopropil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- N-[5-(2',5'-dimetoxifenil)-pirid-2-il]-2-metil-benzamida;
- (2',5'-dietil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 20 {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-metoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- {2'-(N-dimetilamino)-5'-carbetoxibifenil-4-il}-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- (2'-etoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- N-(2'-dimetoxi-5'-clorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,4,5-trifluorobenzamida;
- 25 N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 30 2,5-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 3,4-dimetoxi-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluorobenzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 35 Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;

- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 5 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 2,6-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 10 Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 15 2,6-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 20 N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 25 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- 30 Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 35 2,6-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,3-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;
- N-(2'-trifluorometil-5'-metil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;
- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- 40 Sal de HCl de la N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;
- N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

Sal de HCl de la N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

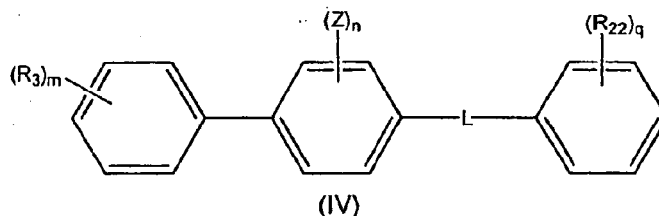
N',N'-dietil-N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)urea;

2,3-difluoro-N-[4-(2-trifluoro-metil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

Amida del ácido 4-metil-N-[4-(2-metil-indolizin-3-il)-fenil]-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y

- 5 sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos.

34. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

- 10 Z, R<sub>3</sub> y R<sub>22</sub>, para cada caso, se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>—, y —NR-C(O)—;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

- 20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

- 30 n es 0 o un número entero de 1 a 4;

m y q son cada uno, independientemente 0 o un número entero de 1 a 5; y

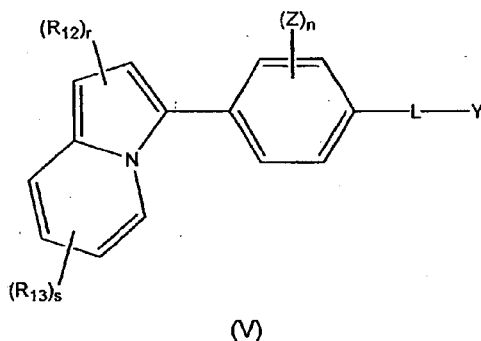
p es 0, 1 ó 2,

- 35 con la condición de que cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y no sea un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y<sub>1</sub> no sea un fenilo sustituido o no sustituido; y

- 40 con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

35. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -NRCH<sub>2</sub>-, y —NR-C(O)-;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, para cada caso son, independientemente, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

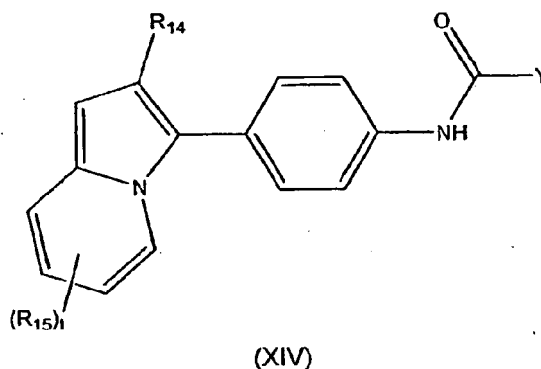
r es 0, 1 ó 2;

n y s son cada uno, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1 ó 2.

36. El compuesto según la reivindicación 35, en el que L es —NHC(O)- e Y es un fenilo opcionalmente sustituido.

37. El compuesto según la reivindicación 36, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



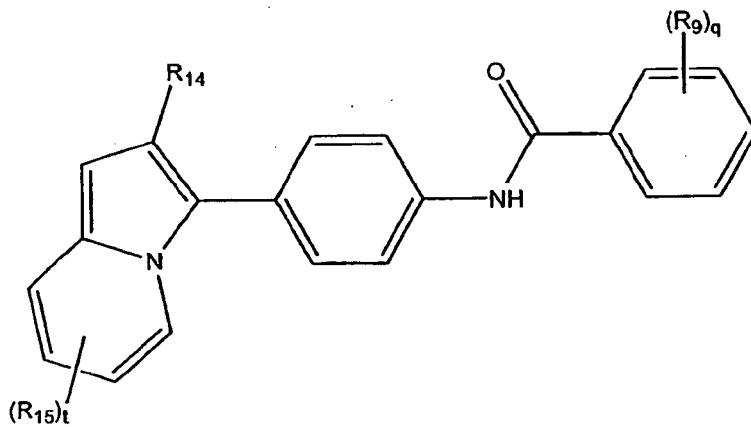
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> son cada uno,



independientemente,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ; y

t es 0, 1 ó 2.

38. El compuesto según la reivindicación 37, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

(XV)

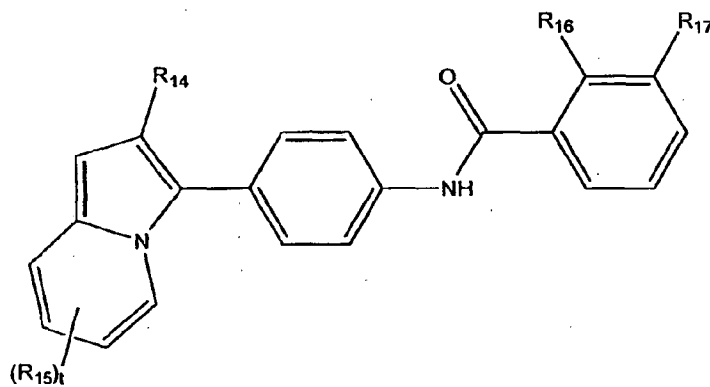
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

$R_9$ , para cada caso, es, independientemente, halo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , haloalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , o hidroxilo; y

10

q es 0 o un número entero de 1 a 5.

39. El compuesto según la reivindicación 38, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

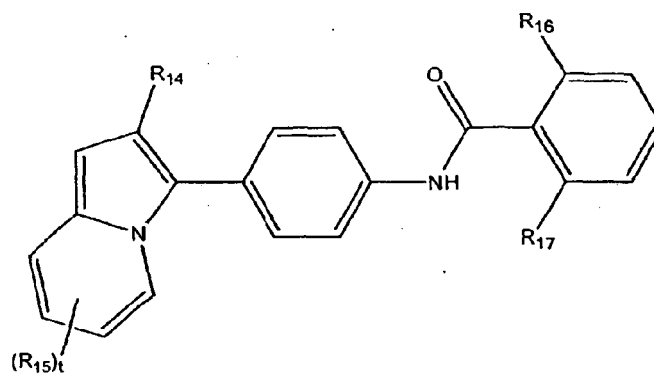


(XVI)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son cada uno, independientemente,  $-\text{F}$  o  $-\text{OCH}_3$ .

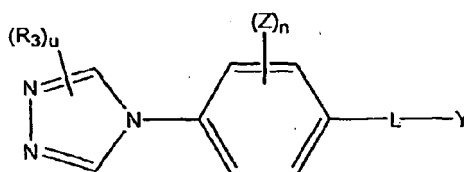
40. El compuesto según la reivindicación 38, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



(XVII)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son cada uno, independientemente, -F o  $OCH_3$ .

41. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(VI)

5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo  $C_1-C_4$ , alquilo  $C_1-C_4$  halogenado, o alcoxi  $C_1-C_4$ ;

10 Z y  $R_3$ , para cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo,  $-C(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)R_5$ , halo,  $-OR_4$ , ciano, nitro, haloalcoxi,  $-C(O)R_4$ ,  $-NR_1R_2$ ,  $-SR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-OC(O)R_4$ ,  $-NR_4C(O)NR_1R_2$ ,  $-OC(O)NR_1R_2$ ,  $-NR_4C(O)OR_5$ ,  $-S(O)_pR_4$ , o  $-S(O)_pNR_1R_2$ ;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en  $-NRCH_2-$ , y  $-NR-C(O)-$ ;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

20  $R_1$  y  $R_2$ , para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o  $R_1$  y  $R_2$ , tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25  $R_4$  y  $R_5$ , para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

30

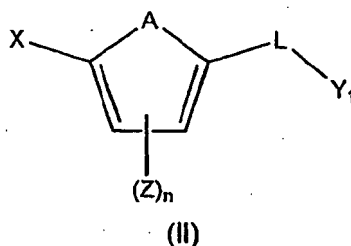
n es un número entero seleccionado de 0-4;

p es 0, 1 ó 2; y

u es 0, 1, ó 2.

42. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y

uno o más compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

5 X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

Y<sub>1</sub> es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, -CH=CZ-;

10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

15 L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>-, y —NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero seleccionado de 0-4; y

30 p es 0, 1 ó 2,

con la condición de que Y<sub>1</sub> no sea un heteroarilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

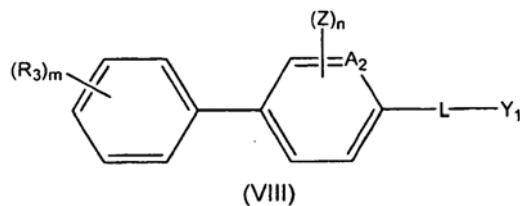
35 con la condición de que cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y<sub>1</sub> no sea un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y<sub>1</sub> no sea un fenilo sustituido o no sustituido;

40 con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

con la condición de que X no sea un nitrofenilo cuando Y<sub>1</sub> es un 1H-pirazolilo sustituido.

43. La composición farmacéutica según la reivindicación 42, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

A<sub>2</sub> es CH o CZ;

5 R<sub>3</sub> es un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; y

10 m es 0 o un número entero de 1 a 5.

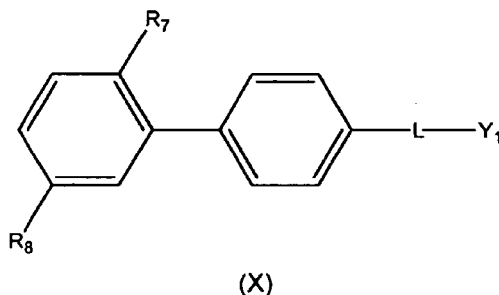
44. La composición farmacéutica según la reivindicación 43, en la que A<sub>2</sub> es CH.

45. La composición farmacéutica según la reivindicación 43, en la que L es —NHC(O)- o —NHCH<sub>2</sub>-.

15 46. La composición farmacéutica según la reivindicación 45, en la que Y<sub>1</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un tiofenilo opcionalmente sustituido, [1,2,3]tiadiazolilo, un isoxazolilo opcionalmente sustituido, 1*H*-pirazolilo, quinolinilo, imidazolilo, o 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina.

47. La composición farmacéutica según la reivindicación 46, en la que Y<sub>1</sub> es un fenilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un [1,2,3]tiadiazolilo opcionalmente sustituido.

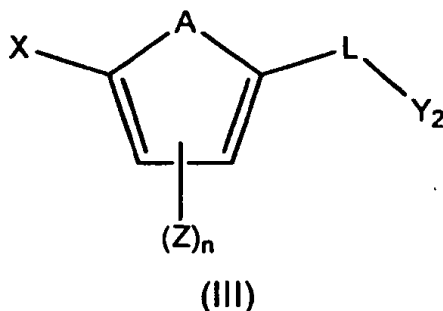
20 48. La composición farmacéutica según la reivindicación 47, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

25 R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno, independientemente, -H, -CF<sub>3</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, con la condición de que al menos uno de R<sub>7</sub> o R<sub>8</sub> no sea —H.

49. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

X es un fenilo opcionalmente sustituido, un triazolilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, o un indolizínilo opcionalmente sustituido;

5 Y<sub>2</sub> es un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

A es -CH=CH-, -CZ=CH-, -CH=CZ-;

10 cada Z se selecciona independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>-, y —NR-C(O)-;

15 cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

n es 0 o un número entero de 1 a 4; y

p es 0, 1 ó 2,

30 con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con —CN o —S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

con la condición de que Y<sub>2</sub> no sea un 4,5-dihidroisoxazlilo que está sustituido adicionalmente con un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que Y<sub>2</sub> no sea un ciclopentenilo sustituido.

35 50. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

3-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

3-Fluoro-N-(2'-metil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

3-Fluoro-N-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

N-(2,2'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;

40 N-[4-(1,2-Dimetil-but-1-enil)-3-trifluorometil-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;

Dimetilamida del ácido 4'-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bifenil-2-carboxílico;

N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;

N-(2'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-isonicotinamida;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido tioen-2-carboxílico;

45 4-Fluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;

(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;

- 4-Trifluorometil-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-nicotinamida;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 2,3-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,5-Difluoro-N-(2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(3-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(4'-fluoro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;
- 10 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-fluoro-6'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 2,3-Difluoro-N-(2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-benzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
- 15 (2'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido pirazin-2-carboxílico;  
 (2'-cloro-5'-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 N-(2',5'-Bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,5-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-Dicloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(5'-Ciano-2'-metoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;
- 20 N-(2',5'-Dimetoxi-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 (4-(3,5-bis-trifluorometil-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil)-amida del ácido 3-metil-tiofen-2-carboxílico;  
 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-trifluorometil-5-(tiofen-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- 25 N-[4-(3-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(3-ciano-5-trifluorometil-pirid-2-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxi-benzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico;
- 30 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido [1,2,3]-tiadiazol-4-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-carboxílico;  
 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metoxibenzamida;
- 35 N-(2'-metoxi-5'-metil-bifenil-4-il)-2,3-difluoro-benzamida;  
 N-(2',5'-dimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico;

- N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-hidroxibenzamida;  
 N-(2'-metoxi-5'-acetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico;
- 5 N-(2',4',5'-trimetil-bifenil-4-il)-2,3-difluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,3-dimetilbenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-clorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-fluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2-metil-3-metoxibenzamida;  
 (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;
- 10 N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2-metilbenzamida;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2-metil-piridin-3-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico;  
 (2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 15 (2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-dimetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- 20 (2'-metoxi-5'-metilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2',5'-dimetilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metoxi-5'-acetilbifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-difluorometoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-fluoro-piridin-4-carboxílico;
- 25 {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-trifluorometoxibifenil-4-il)-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]-tiadiazol-5-carboxílico;  
 (2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-metilsulfanil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-etil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-isopropil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 30 N-{5-(2',5'-dimetoxifenil)-pirid-2-il}-2-metil-benzamida;  
 (2',5'-dietil-bifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 {2'-(N,N-dimetilamino)-5'-metoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 {2'-(N-dimetilamino)-5'-carbetoxibifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;  
 (2'-etoxi-5'-clorobifenil-4-il)-amida del ácido 3-metil-piridin-4-carboxílico;
- 35 N-(2'-dimetoxi-5'-clorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;  
 N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,4,5-trifluorobenzamida;  
 N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;  
 N-(2'-cloro-5'-trifluorometilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;

- N-(2',5'-dimetilbifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- N-(2',5'-diclorobifenil-4-il)-2,6-difluorobenzamida;
- 2,3-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,5-Difluoro-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 5 3,4-dimetoxi-N-[4-(2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluorobenzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 10 2,3-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,3-difluoro-benzamida;
- 15 Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,3-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,3-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 20 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;
- 2,6-difluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 25 N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- 2,6-difluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- Éster metílico del ácido 3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 30 Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,6-difluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;
- N-[4-(5-Cloro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 35 Éster metílico del ácido 3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-carboxílico;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-fluoro-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(6-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 2,4,5-trifluoro-N-[4-(5-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;
- 40 N-[4-(5-Cloro-2,7-bis-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-benzamida;
- Éster metílico del ácido 5-metoxi-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-6-



carboxílico;

2,4,5-trifluoro-N-[4-(8-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

Éster metílico del ácido 5-cloro-3-[4-(2,4,5-trifluoro-benzoilamino)-fenil]-2-trifluorometil-indolizin-7-carboxílico;

5 2,4,5-trifluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

2,6-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

2,3-difluoro-N-[4-(7-metoxi-2-trifluorometil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

N-(2',5'-dimetoxi-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;

N-(2'-trifluorometil-5'-metil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-benzamida;

10 N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

Sal del HCl de la N-(2',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

Sal del HCl de la N-(2'-metoxi-5'-cloro-bifenil-4-il)-2,6-difluoro-bencilamina;

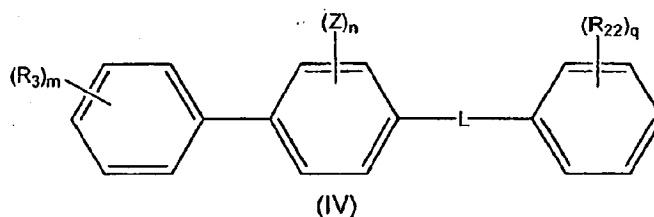
N',N'-dietil-N-(2',5'-bis-trifluorometilbifenil-4-il)urea;

15 2,3-difluoro-N-[4-(2-trifluoro-metil-indolizin-3-il)-fenil]-benzamida;

Amida del ácido 4-metil-N-[4-(2-metil-indolizin-3-il)-fenil]-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico; y

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o clatratos de los mismos.

51. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

Z, R<sub>3</sub> y R<sub>22</sub>, para cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

25

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>—, y —NR-C(O)—;

30

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

35

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

40

n es 0 o un número entero de 1 a 4;

m y q son cada uno, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 5; y

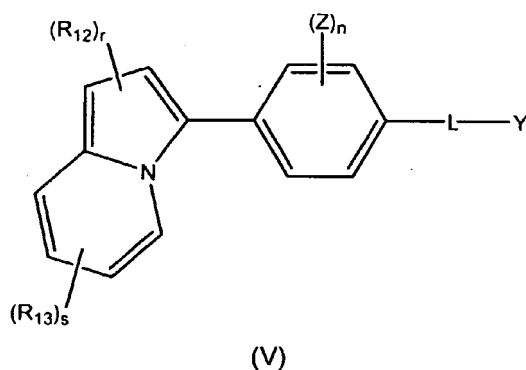
p es 0, 1 ó 2,

5 con la condición de que cuando X es p-halofenilo, p-nitrofenilo, p-cianofenilo, p-(metoximetil)fenilo, p-(benzamido)fenilo, un p-(benzamido)fenilo sustituido, o p-carboxifenilo, Y no sea un fenilo sustituido o no sustituido, un furilo no sustituido, un tiofenilo sustituido o no sustituido, un benzo[b]tiofenilo sustituido, un tiazolilo no sustituido, un 7,8-dihidronaftilo sustituido, un pirazinilo sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido;

10 con la condición de que cuando X es m-nitrofenilo o m-(trifluorometil)fenilo, Y<sub>1</sub> no sea un fenilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que X no sea un fenilo que está sustituido en la posición orto con -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

52. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> hidrogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en —NRCH<sub>2</sub>-, y —NR-C(O)-;

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 Z, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub>, para cada caso son, independientemente, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

r es 0, 1 ó 2;

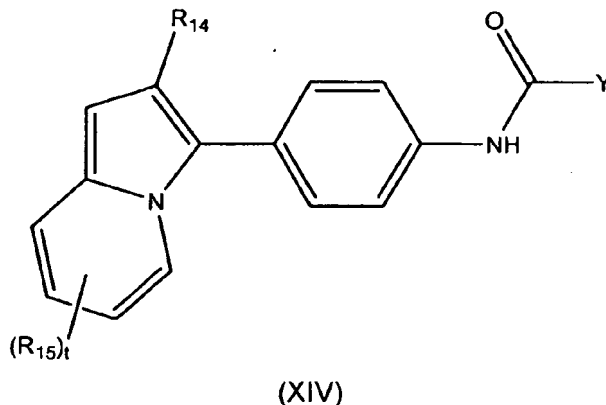
n y s son cada uno, independientemente, 0 o un número entero de 1 a 4; y

40 p es 0, 1 ó 2.

53. La composición farmacéutica según la reivindicación 52, en la que L es —NHC(O)- e Y es

un fenilo opcionalmente sustituido.

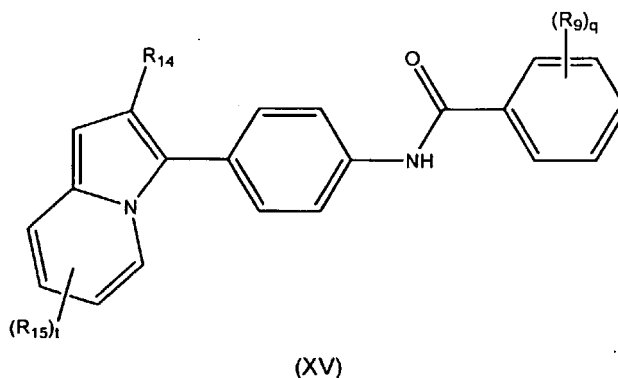
54. La composición farmacéutica según la reivindicación 53, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{14}$  y  $R_{15}$  son cada uno, independientemente,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , o  $-C(O)OCH_3$ ; y

$t$  es 0, 1 ó 2.

55. La composición farmacéutica según la reivindicación 54, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



10

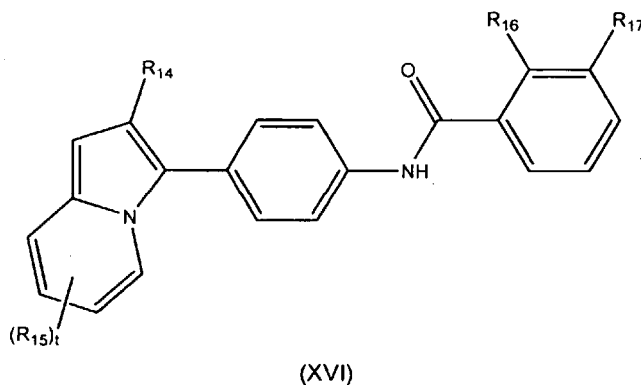
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

$R_9$ , para cada caso, es, independientemente, halo, alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , haloalcoxi  $C_1-C_4$ , o hidroxilo; y

$q$  es 0 o un número entero de 1 a 5.

15

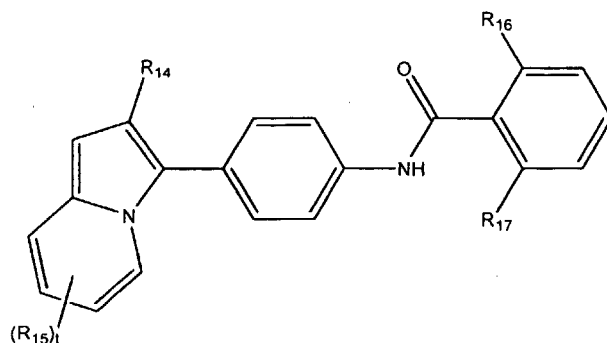
56. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que  $R_{16}$  y  $R_{17}$  son cada uno,

independientemente, -F, o -OCH<sub>3</sub>.

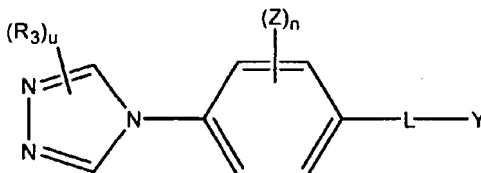
57. La composición farmacéutica según la reivindicación 55, en la que el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



(XVII)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son cada uno, independientemente, -F, o -OCH<sub>3</sub>.

58. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:



(VI)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o clatrato del mismo, en la que:

Y es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido que puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> halogenado, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 Z y R<sub>3</sub>, para cada caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteraralquilo opcionalmente sustituido, un haloalquilo, -C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)R<sub>5</sub>, halo, -OR<sub>4</sub>, ciano, nitro, haloalcoxi, -C(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -SR<sub>4</sub>, -C(O)OR<sub>4</sub>, -OC(O)R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>4</sub>C(O)OR<sub>5</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>;

L es un enlazador seleccionado del grupo que consiste en -NRCH<sub>2</sub>-, y -NR-C(O)-;

cada R se selecciona independientemente de -H, un alquilo, acetilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, son heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, para cada caso son, independientemente, H, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteraralquilo opcionalmente sustituido;

35 n es un número entero seleccionado de 0-4;

p es 0, 1 ó 2; y

u es 0, 1 ó 2.

59. La composición farmacéutica según la reivindicación 40, 49, 50, 51, 52 ó 58, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 60. La composición farmacéutica según la reivindicación 59, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunosupresores y agentes antiinflamatorios y sus mezclas adecuadas.

10 61. La composición farmacéutica según la reivindicación 60, en la que el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistaminas, analgésicos, y mezclas adecuadas de los mismos.

Figura 1

El Compuesto 31 es un potente inhibidor de I<sub>CRAC</sub> tanto en células RBL como en células T humanas primarias

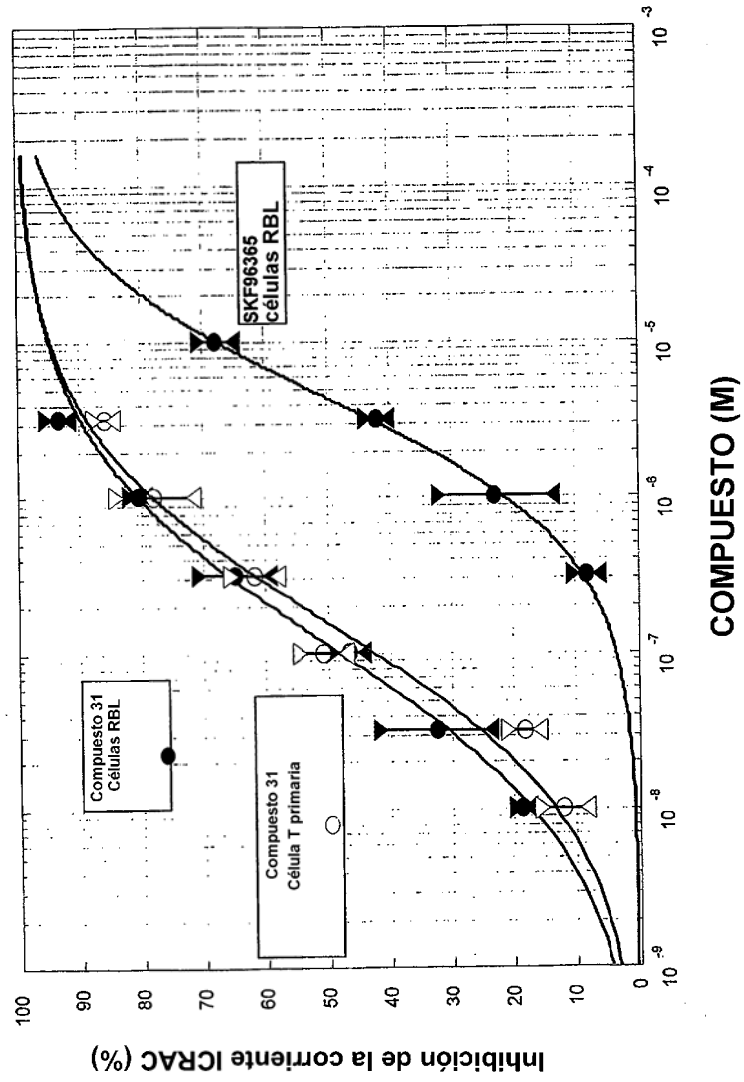


Figura 2

Los Compuestos 31 y 66 son potentes inhibidores de la desgranulación en células RBL

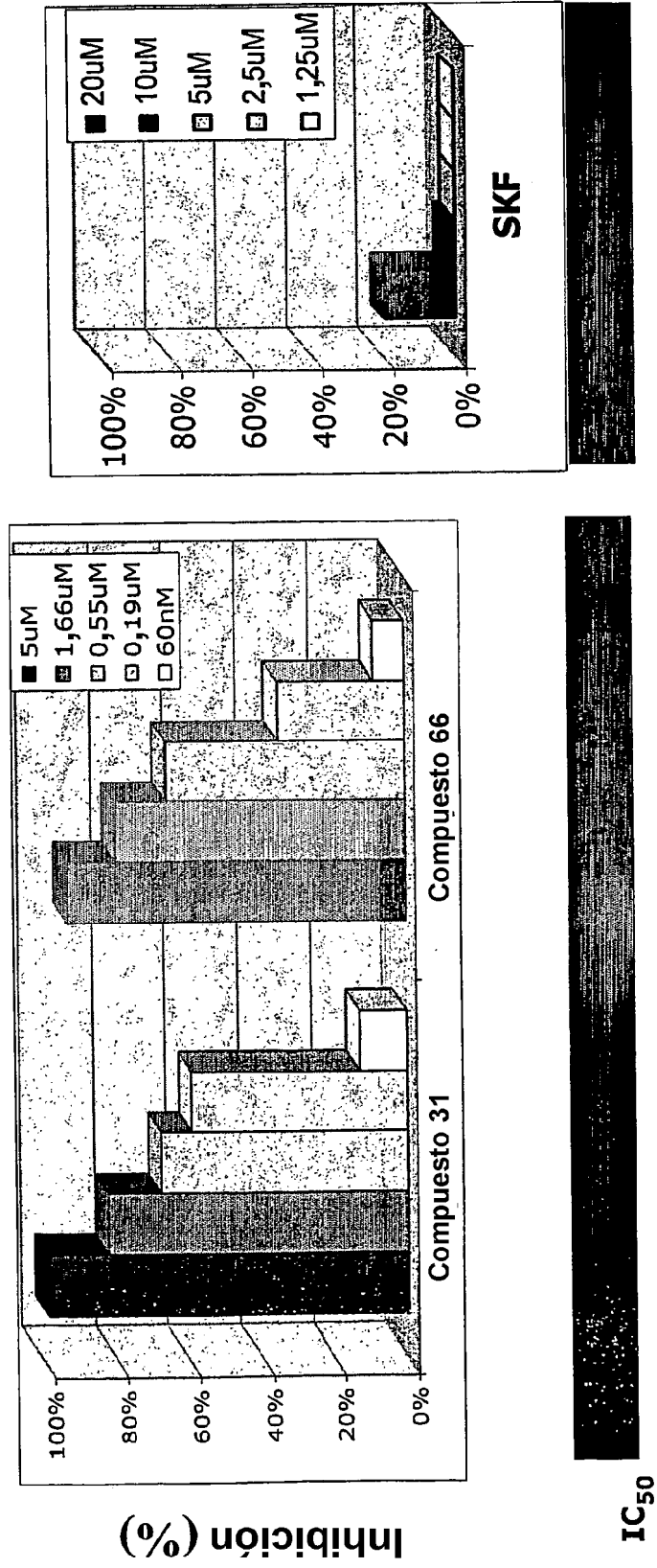


Figura 3

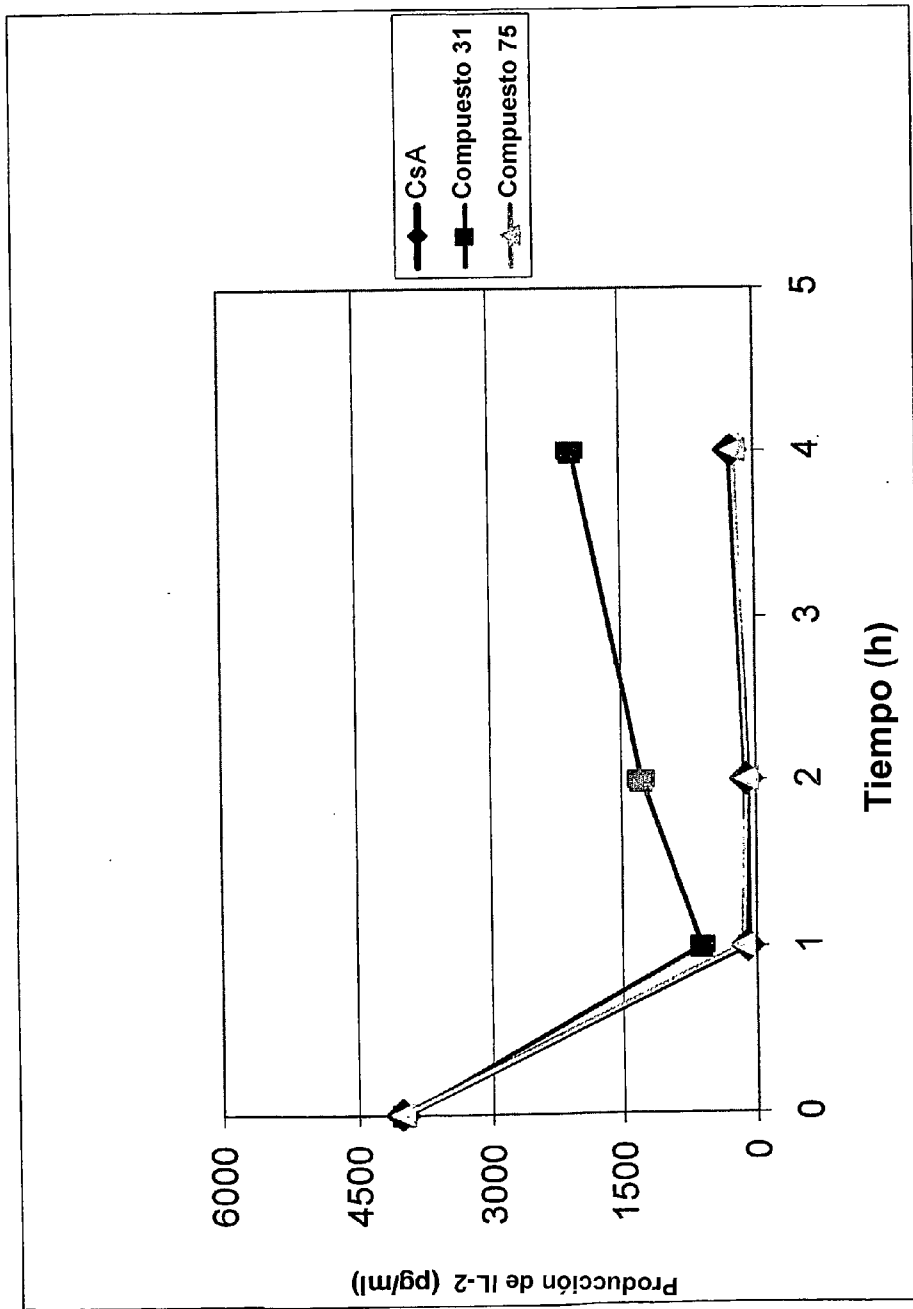




Figura 4

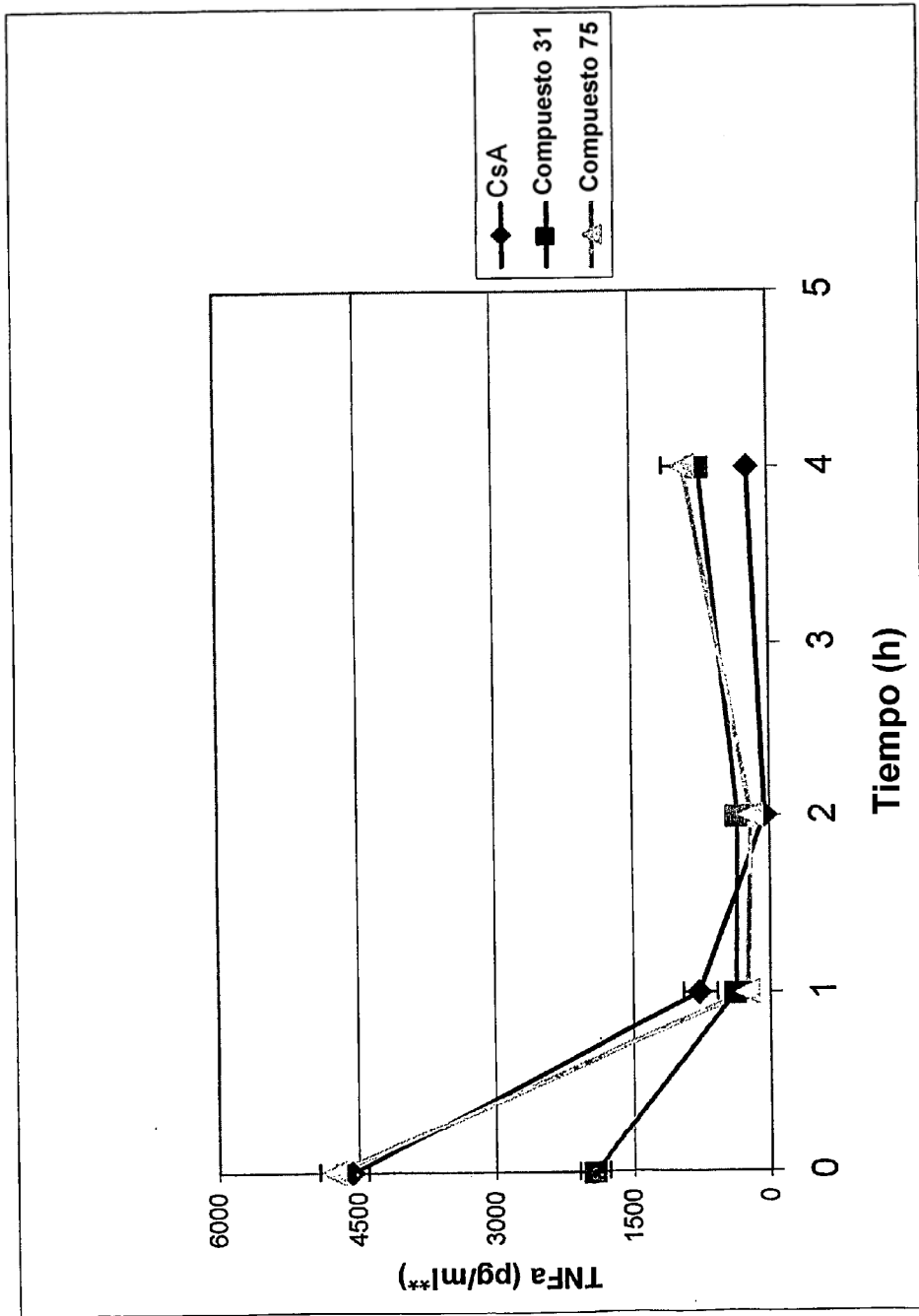


Figura 5

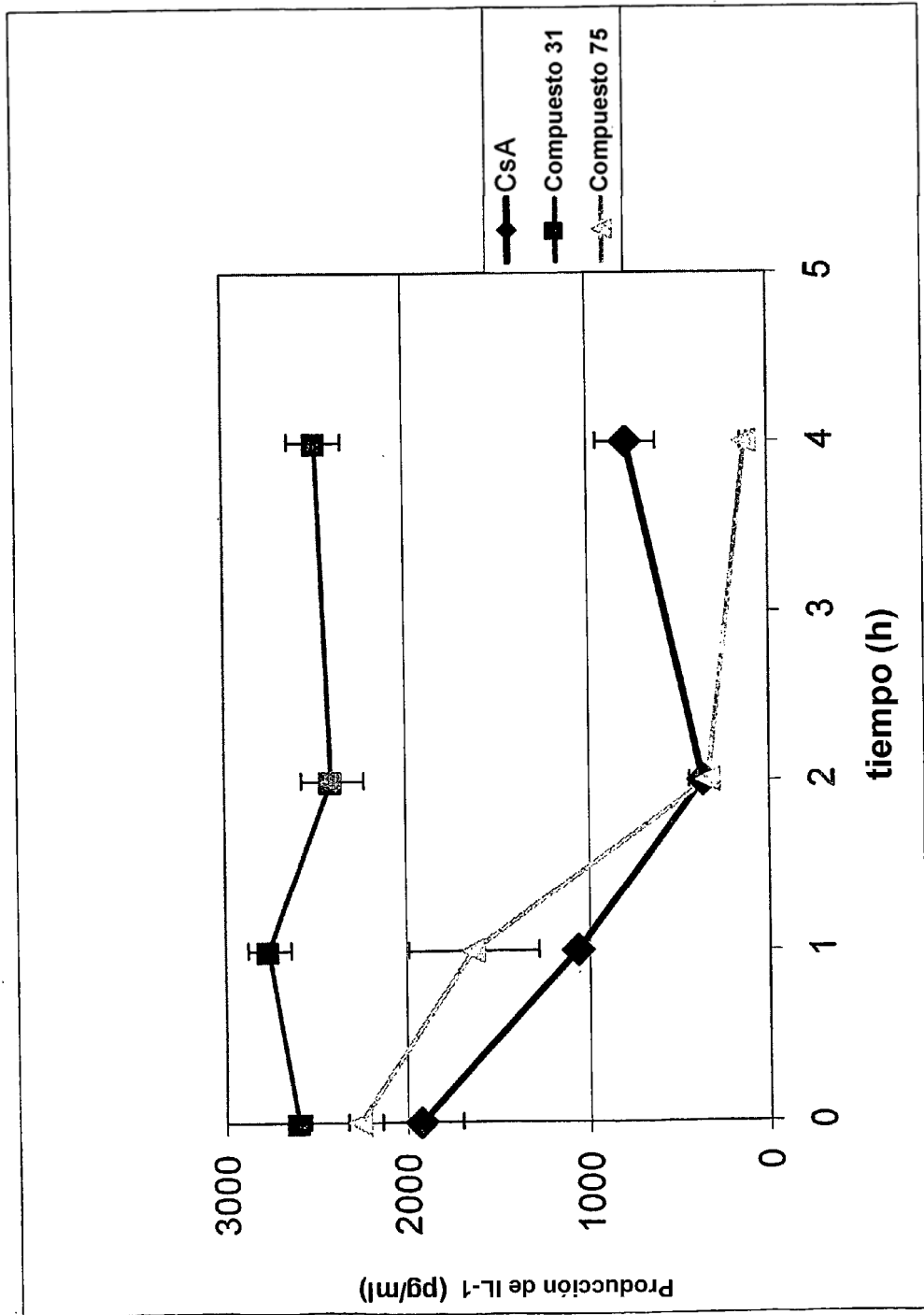


Figura 6

