



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 741**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07836049 .2**

96 Fecha de presentación : **10.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046762**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Triazolil fenil bencenosulfonamidas.**

30 Prioridad: **14.07.2006 US 831042 P**
22.06.2007 US 945839 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

73 Titular/es: **CHEMOCENTRYX, Inc.**
850 Maude Avenue
Mountain View, California 94043, US

72 Inventor/es: **Charvat, Trevor, T.;**
Hu, Cheng;
Melikian, Anita;
Novack, Aaron;
Pennell, Andrew, M.K.;
Sullivan, Edward, J.;
Tan, Xuefei;
Thomas, William, D.;
Ungashe, Solomon;
Zeng, Yibin y
Punna, Sreenivas

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 741 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

Triazolil fenil bencenosulfonamidas

5 **Antecedentes**

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de esos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces en la inhibición de la unión o la función de diversas quimioquinas a receptores de quimioquinas. Como antagonistas o moduladores de los receptores de quimioquinas, los Compuestos y las composiciones tienen utilidad en el tratamiento de diversas afecciones y enfermedades con trastorno inmunitario.

Las quimioquinas, también conocidas como citoquinas quimiotácticas, son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que son liberadas por una amplia gama de células y tienen una variedad de actividades biológicas. Las quimioquinas atraen varios tipos de células del sistema inmunitario, tales como macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos y neutrófilos, y las hacen migrar de la sangre a varios tejidos linfoides y no linfoides. Median la infiltración de células inflamatorias a los sitios de inflamación, y son responsables del comienzo y la perpetuación de muchas enfermedades inflamatorias (revisado por Schall, *Cytokine*, 3:165-183 (1991), Schall et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994)).

Además de estimular la quimiotaxis, las quimioquinas pueden inducir otros cambios en células sensibles, incluyendo cambios en la forma celular, la exocitosis de gránulos, la regulación al alza de integrinas, la formación de lípidos bioactivos (p. ej., leucotrienos), el estallido respiratorio asociado con la activación leucocitaria, la proliferación celular, la resistencia a la inducción de apoptosis y angiogénesis. De este modo, las quimioquinas son detonantes tempranos de la respuesta inflamatoria, ocasionando la liberación de mediadores inflamatorios, quimiotaxis y extravasación a sitios de infección o inflamación. También son estimuladores de una multitud de procesos celulares que soportan importantes funciones fisiológicas así como consecuencias patológicas.

Las quimioquinas ejercen sus efectos mediante la activación de los receptores de quimioquinas expresados por células sensibles. Los receptores de quimioquinas son una clase de receptores acoplados a proteína G, también conocidos como receptores siete transmembrana, encontrados sobre la superficie de una amplia gama de tipos celulares tales como leucocitos, células endoteliales, células de la musculatura lisa y células tumorales.

Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son expresados por células renales intrínsecas y células infiltrantes durante la inflamación renal (Segerer et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 11:152-76 (2000); Morii et al., *J. Diabetes Complications*, 17:11-5 (2003); Lloyd et al. *J. Exp. Med.*, 185:1371-80 (1997); Gonzalez-Cuadrado et al. *Clin. Exp. Immunol.*, 106:518-22 (1996); Eddy & Giachelli, *Kidney Int.*, 47:1546-57 (1995); Diamond et al., *Am. J. Physiol.*, 266:F926-33 (1994)). En seres humanos, CCR2 y el ligando MCP-1 se encuentran entre las proteínas expresadas en la fibrosis renal, y se correlacionan con el grado de infiltración de macrófagos en el intersticio (Yang et al., *Zhonghua, Yi Xue Za Zhi*, 81:73-7 (2001); Stephan et al., *J. Urol.*, 167:1497-502 (2002); Amann et al., *Diabetes Care*, 26:2421-5 (2003); Dal et al., *Chin. Med. J. (Engl.)*, 114:864-8 (2001)). En modelos animales de fibrosis renal, el bloqueo de CCR2 o MCP-1 conduce a una notable reducción de la gravedad de la inflamación renal (Kitagawa et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Wada et al., *Am. J. Pathol.*, 165:237-46 (2004); Shimizu et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 14:1496-505 (2003)).

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de las articulaciones caracterizada por inflamación sinovial que conduce a la destrucción de cartílago y hueso. Si bien las causas subyacentes de la enfermedad son desconocidas, se cree que los macrófagos y las células T de tipo Th-1 juegan un papel clave en el inicio y la perpetuación del proceso inflamatorio crónico (Vervoordeltonk et al., *Curr. Rheumatol. Rep.*, 4:208=17 (2002)).

La MCP-1 se encuentra entre las diversas quimioquinas, incluyendo MIP-1 α e IL-8, identificadas en el sinovium reumatoide (Villiger et al., *J. Immunol.*, 149:722-7 (1992); Scaife et al., *Rheumatology (Oxford)*, 43:1346-52 (2004); Shadidi et al., *Scand. J. Immunol.*, 57:192-8 (2003); Taylor et al., *Arthritis Rheum.*, 43:38-47 (2000); Tucci et al., *Biomed Sci. Instrum.*, 34:169-74 (1997)). Los receptores de quimioquinas CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5 están regulados al alza en las articulaciones de ratones artríticos (Plater-Zyberk et al., *Immunol. Lett.*, 57:117-20 (1997)). El bloqueo de la actividad MCP-1 utilizando un antagonista de CCR2 o un anticuerpo contra MCP-1 se ha mostrado eficaz en la reducción de la inflamación de la articulación en modelos experimentales de artritis reumatoide (Gong et al., *J. Exp. Med.*, 186:131-7 (1997); Ogata et al., *J. Pathol.*, 182:106-14 (1997)).

La infiltración de macrófagos mediada por receptores de quimioquinas en los tejidos grasos puede también contribuir a las complicaciones que surgen de la obesidad, una afección que resulta del almacenamiento excesivo de grasa en el organismo. La obesidad predispone a los individuos afectados a muchos trastornos, tales como la diabetes no insulino dependiente, la hipertensión, el ictus, y la enfermedad arterial coronaria. En la obesidad, los tejidos adiposos tienen alteradas las funciones metabólicas y endocrinas que conducen a un aumento de liberación de ácidos grasos,

hormonas, y moléculas pro-inflamatorias. Se cree que los macrófagos del tejido adiposo son una fuente clave de citoquinas proinflamatorias incluyendo TNF-alfa, iNOS, e IL-6 (Weisberg et al., J. Clin. Invest., 112:1796-808 (2003)). El reclutamiento de macrófagos al tejido adiposo está mediado probablemente por la MCP-1 producida por los adipocitos (Christiansen T. et al., Int. J. Obes. (Lond). 2005 Jan;29(1):146-50; Sartipy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100:7265-70 (2003)).

La MCP-1 elevada puede inducir la diferenciación de adipocitos y la resistencia a la insulina, y contribuir a patologías asociadas a la hiperinsulinemia y la obesidad. La MCP-1 es expresada en exceso en plasma en ratones obesos en comparación con controles delgados y el tejido adiposo blanco es una fuente principal. También se ha demostrado que MCP-1 acelera la curación de heridas, y tiene un efecto angiogénico directo sobre las células epiteliales, y puede jugar un papel directo en la remodelación del tejido adiposo en la obesidad. (Sartipy P. Loskutoff DJ., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100:7265 (2003)).

Los niveles en plasma de MCP-1 están incrementados de manera sustancial en ratones con Obesidad Inducida por Dieta (OID), y se ha identificado una fuerte correlación entre los niveles de MCP-1 en plasma y el peso corporal. Además, la elevación de MCP-1 inducida por una dieta con alto contenido de grasa causa cambios en la población de monocitos CD11b positiva en ratones OID. (Takahashi K, et al.; J. Biol. Chem., 46654 (2003)).

Además, se cree que la inflamación crónica en individuos obesos juega un papel crucial en el desarrollo de resistencia a la insulina relacionada con la obesidad (Xu H, et al., J Clin Invest. 2003 Dic; 112(12): 1821-30). Se ha propuesto que la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad es, al menos en parte, una enfermedad inflamatoria crónica iniciada en el tejido adiposo. Muchos genes específicos de inflamación y macrófagos están regulados al alza de manera espectacular en tejido adiposo blanco en modelos de ratón de obesidad genética e inducida por una dieta con alto contenido de grasa (OID), y esta regulación al alza precede a un aumento espectacular de la insulina circulante.

El aumento de los niveles de expresión de CCR2 de monocitos y proteína-1 quimioatrayente de monocitos en pacientes con diabetes mellitus (Biochemical y Biophysical Research Communications, 344(3):780-5 (2006)) se encontró en un estudio que implicaba a pacientes diabéticos. Las concentraciones en suero de MCP-1 y la expresión en superficie de CCR2 sobre monocitos en pacientes diabéticos fueron significativamente más altas que en no diabéticos, y los niveles de MCP-1 en suero se correlacionaron con HbA1c, triglicéridos, BMI, hs-CRP. Los niveles de expresión en superficie de CD36 y CD68 sobre monocitos aumentaron significativamente en pacientes diabéticos y fueron más desregulados por MCP-1 en diabéticos, aumentando la absorción de ox-LDL, y por tanto su transformación en células potencialmente espumosas. La MCP-1 elevada en suero y el aumento de expresión de CCR2, CD36, CD68 en monocitos se correlacionó con un escaso control de la glucosa en sangre y se correlaciona potencialmente con un aumento del reclutamiento de monocitos en la pared de los vasos.

La MCP-1 es un actor potencial en la intercomunicación negativa entre el tejido adiposo y la musculatura esquelética (Bianco JJ, et al., Endocrinology, 2458 (2006)). La MCP-1 puede reducir significativamente la absorción de glucosa estimulada por insulina, y es un inductor destacado de la resistencia a la insulina en las células de la musculatura esquelética humana. El tejido adiposo es un órgano activo secretor y endocrino principal que produce proteínas bioactivas que regulan el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina.

El CCR2 modula los efectos inflamatorios y metabólicos de la alimentación con alto contenido de grasa (Weisberg SP, et al., J. Clin. Invest., 115 (2006)). La deficiencia genética de CCR2 redujo la ingestión de alimentos y atenuó el desarrollo de obesidad en ratones con una dieta con alto contenido de grasa. En ratones obesos de adiposidad coincidente, la deficiencia de CCR2 redujo el contenido de macrófagos y el perfil inflamatorio del tejido adiposo, aumentó la expresión de la adiponectina, y mejoró la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En animales delgados, no se encontró efecto del genotipo CCR2 sobre los rasgos metabólicos. En ratones con una dieta con alto contenido de grasa, el genotipo CCR2 moduló la alimentación, el desarrollo de obesidad y la inflamación del tejido adiposo. Una vez establecido, se mostró que el antagonismo a corto plazo atenuaba la acumulación de macrófagos en tejido adiposo y la resistencia a la insulina.

Las quimioquinas y los receptores de quimioquinas son los reguladores clave del tráfico celular inmunitario. La MCP-1 es un potente quimioatrayente de monocitos y células T; su expresión es inducida en condiciones inflamatorias incluyendo estimulaciones de citoquinas proinflamatorias e hipoxia. La interacción entre MCP-1 y CCR2 media la migración de monocitos, macrófagos así como de células T activadas y juega un papel clave en la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias. La inhibición de las funciones de CCR2 utilizando antagonistas de molécula pequeña descritos en esta invención representa un nuevo enfoque para los tratamientos de los trastornos inflamatorios.

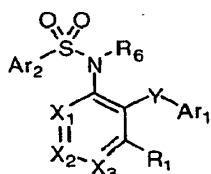
La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hiperproliferación de queratinocitos e infiltración pronunciada de leucocitos. Se sabe que los queratinocitos de las lesiones psoriasisicas expresan abundante ligando MCP-1 de CCR2, particularmente cuando se estimulan con citoquinas proinflamatorias tales

como TNF- α (Vestergaard et al., *Acta. Derm. Venereol.*, 84(5):353-8 (2004); Gillitzer et al., *J. Invest. Dermatol.*, 101(2):127-31 (1993); Deleuran et al., *J. Dermatol. Sci.*, 13(3):228-36 (1996)). Puesto que MCP-1 puede atraer la migración tanto de macrófagos como de células dendríticas que expresan CCR2 a la piel, se cree que este par de receptor y ligando es importante en la regulación de la interacción entre queratinocitos proliferadores y macrófagos dérmicos durante el desarrollo de la psoriasis. Así, un antagonista de molécula pequeña puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis.

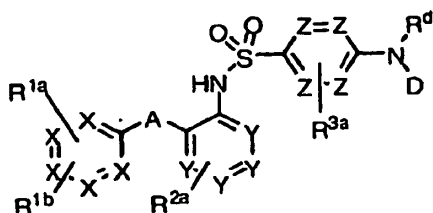
Además de las enfermedades inflamatorias, las quimioquinas y los receptores de quimioquinas han sido implicados también en cánceres (Broek et al., *Br. J. Cancer*, 88(6):855-62 (2003)). Las células tumorales estimulan la formación de estroma que secreta varios mediadores fundamentales para el crecimiento tumoral, incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, y proteasas. Se sabe que el nivel de MCP-1 está asociado significativamente con la acumulación de macrófagos asociada a tumores, y el análisis pronóstico revela que la elevada expresión de MCP-1 es un indicador significativo de recaída temprana en el cáncer de mama (Ueno et al., *Clin. Cancer Res.*, 6(8):3282-9 (2001)). Un antagonista de molécula pequeña de una quimioquina puede ser capaz por tanto de reducir la liberación de citoquinas estimulantes del crecimiento mediante el bloqueo de la acumulación de macrófagos en sitios de formación de tumores.

La infiltración de linfocitos T (células T) en el intestino delgado y colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades celíacas, la alergias alimentarias, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias del intestino humanas ("EII" en sus siglas en Inglés) que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. El bloqueo del tráfico de poblaciones de células T relevantes al intestino puede conducir a un enfoque eficaz para tratar las EII humanas. Más recientemente, se ha observado que el receptor de quimioquina 9 (CCR9) que va a ser expresado en células T que se ubican en el intestino en sangre periférica, aumentó en pacientes con inflamación en el intestino delgado tal como la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca. El único ligando de CCR9 identificado hasta la fecha, TECK (quimioquina expresada en el timo) es expresado en el intestino delgado y se cree ahora que el par de ligando-receptor juega un papel fundamental en el desarrollo de las EII. En particular, este par media la migración al intestino de las células T que ocasionan enfermedad. Véase por ejemplo, Zaballos et al., *J. Immunol.*, 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel et al., *J. Exp. Med.*, 192(5):761-768 (2000); Papadakis et al., *J. Immunol.*, 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis et al., *Gastroenterology*, 121(2):246-254 (2001); Campbell et al., *J. Exp. Med.*, 195(1):135-141 (2002); Wurbel et al., *Blood*, 98(9):2626-2632 (2001); y Uehara et al., *J. Immunol.*, 168(6):2811-2819 (2002). Rivera-Nieves, et al., *Gastroenterology*, Nov 2006; 131(5):1518-29; y Kontoyiannis et al., *J. Exp. Med.*, Vol. 196, Número 12, 16 Dic., 2002. Además se ha demostrado que los linfocitos que portan CCR9 median la patología de la filariasis (enfermedad filarial linfática) y la inhibición de CCR9 se ha correlacionado con la reducción de la patología asociada a tales afecciones. Véase, por ejemplo Babu et al., *Journal of Infectious Diseases*, 191: 1018-26, 2005.

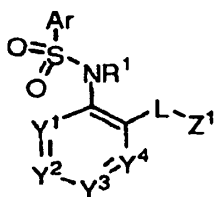
La solicitud PCT Publicada Núm. WO 2003/099773 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) describe compuestos que se pueden unir a los receptores CCR9 de fórmula



La Solicitud PCT Publicada Núm. WO 2005/004810 (Merck & Co., Inc.) describe antagonistas o agonistas inversos de bradiquinina B1 de fórmula



La Solicitud de Patente de los Estados Unidos Publicada Núm. 2007/0037794 A1 (ChemoCentryx, Inc.) describe moduladores de CCR2 de fórmula



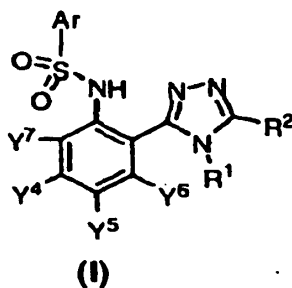
El documento WO 2005/004818 describe compuestos heterocíclicos y su uso como agentes anticancerosos.
El documento WO 2005/113513 describe arilsulfonamidas que modulan varios receptores de quimioquinas

5 Breve resumen

La presente invención se refiere a compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones, y métodos útiles en la modulación de la actividad de las quimioquinas. Los compuestos y sus sales, composiciones, y los métodos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento o la prevención de las afecciones o enfermedades mediadas por quimioquinas, incluyendo ciertos trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunoreguladores.

Se ha demostrado que compuestos de la presente invención modulan uno o más de CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR3, CXCR4, CXCR5, y CX3CR1. En particular, algunos compuestos de la presente invención modulan CCR2 y CCR9 como se muestra en los ejemplos.

En una realización, el presente compuesto puede estar representado por la fórmula (I) o sus sales:



donde Ar, Y^a, Y^b, Y^c, Y^d, R¹ y R² se definen más abajo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones útiles para la modulación de la actividad de las quimioquinas. En una realización, una composición de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto o la composición de acuerdo con la invención se pueden utilizar en un método para la modulación de la función de las quimioquinas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición.

El compuesto o la composición de acuerdo con la invención se pueden utilizar en un método para la modulación de la función de las quimioquinas, que comprende poner en contacto un receptor de quimioquina con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición.

El compuesto o la composición de acuerdo con la invención se pueden utilizar en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad mediadas por quimioquinas, que comprende la administración a un sujeto de una cantidad segura y eficaz del compuesto o de la composición.

Además de los compuestos proporcionados en la presente memoria, la presente invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, así como estos compuestos para su uso en métodos terapéuticos, principalmente para tratar enfermedades asociadas con la actividad de señalización de las quimioquinas.

Descripción detallada

General

45

La presente invención se refiere a compuestos y sus sales, composiciones y los métodos útiles en la modulación de la función de los receptores de quimioquinas, particularmente la función de CCR2 o CCR9. Se pretende que la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas, según se utiliza en la presente memoria en sus varias formas, abarque el antagonismo, agonismo, antagonismo parcial, agonismo inverso y/o agonismo parcial de la actividad asociada con un receptor de quimioquina concreto, preferiblemente el receptor CCR2 o CCR9. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son compuestos que modulan al menos una función o característica de CCR2 o CCR9 de mamífero, por ejemplo, una proteína CCR2 o CCR9 humana. La capacidad de un compuesto para modular la función de CCR2 o CCR9, se puede demostrar en un análisis de unión (p. ej., unión al ligando o unión al agonista), un análisis de migración, un análisis de señalización (p. ej., activación de una proteína G de mamífero, inducción de un incremento rápido y transitorio en la concentración del calcio libre citosólico), y/o un análisis de la respuesta celular (p. ej., estimulación de la quimiotaxis, exocitosis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos).

Abreviaturas y Definiciones

Cuando se describen los compuestos, las composiciones, los métodos y los procedimientos, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario.

"Alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente hace referencia a un grupo hidrocarbonado que puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una de sus combinaciones que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho átomos de carbono). Los ejemplos de los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, biciclo[2,2,1]heptano y biciclo[2,2,2]octano. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo, tioalquilo y aminoalquilo.

"Alcoxi" hace referencia a -O-alquilo. Los ejemplos de un grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi y n-propoxi.

"Alquenilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquenilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquenilo incluyen etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-but-2-enilo, n-hex-3-enilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

"Alquinilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado insaturado que puede ser lineal, cíclico o ramificado o una de sus combinaciones. Se prefieren los grupos alquinilo con 2-8 átomos de carbono. El grupo alquinilo puede contener 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de los grupos alquinilo incluyen etinilo, n-propinilo, n-but-2-inilo y n-hex-3-inilo. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

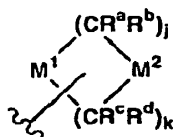
"Ariilo" hace referencia a un grupo hidrocarbonado aromático poliinsaturado que tiene un anillo sencillo (monocíclico) o anillos múltiples (bicíclico), que pueden estar fusionados entre sí o unidos covalentemente. Se prefieren los grupos ariilo con 6-10 átomos de carbono, donde este número de átomos de carbono puede ser designado por C₆-C₁₀, por ejemplo. Los ejemplos de los grupos ariilo incluyen fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo y bifenilo. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario.

"Halo" o "halógeno", por sí mismo o como parte de un sustituyente hace referencia a un átomo de cloro, bromo, yodo, o flúor.

"Haloalquilo", como un grupo alquilo sustituido, hace referencia a un grupo monohaloalquilo o polihaloalquilo, muy típicamente sustituido con 1-3 átomos de halógeno. Sus ejemplos incluyen 1-cloroetilo, 3-bromopropilo y trifluorometilo.

"Heterociclilo" hace referencia a un anillo no aromático saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 5 heteroátomos) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El anillo de heterociclilo puede ser monocíclico o bicíclico. Preferiblemente, estos grupos contienen 0-5 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de azufre y 0-2 átomos de oxígeno. Más preferiblemente, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos incluyen pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y quinuclidina. Los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos, aunque pueden estar fusionados o unidos covalentemente a un sistema anular arílico o heteroarílico.

En una realización preferida, los grupos heterocíclicos se pueden representar mediante la fórmula (AA) siguiente:



AA

5 donde la fórmula (AA) está anclada a través de una valencia libre a cualquiera de M' o M²; M' representa O, NR^e, o S(O)_i; M² representa CRⁱR^g, O, S(O)_i, o NR^e; i es 0, 1 o 2; j es 1, 2 o 3 y k es 1, 2 o 3, con la condición de que j + k es 3, 4, o 5; y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ no sustituido o sustituido, alqueno C₂-C₈ no sustituido o sustituido, alquino C₂-C₈ no sustituido o sustituido, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NSO₂R^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -OR^h, -Q¹COR^h, -Q¹CO₂R^h, -Q¹CONR^hRⁱ, -Q¹NR^hCORⁱ, -Q¹SO₂R^h, -Q¹SO₂NR^hRⁱ, -Q¹NSO₂R^hRⁱ, -Q¹NR^hRⁱ, -Q¹OR^h, donde G¹ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alqueno C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ y alquino C₂-C₄, y R^h y Rⁱ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₈, y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h y Rⁱ están sustituidos opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NR^oR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCO₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -NRⁿS(O)NH₂ y -NRⁿS(O)₂NHR^o, donde Rⁿ, R^o y R^p son independientemente un alquilo C₁-C₈ no sustituido. Adicionalmente, dos cualesquiera de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g se pueden combinar para formar un sistema anular puenteado o espirocíclico.

20 En una realización preferida, el número de grupos R^a + R^b + R^c + R^d que son distintos de hidrógeno es 0, 1 o 2, En una realización más preferida, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, no sustituido o alquilo C₁-C₈ sustituido, -COR^h, -CO₂R^h, -CONR^hRⁱ, -NR^hCORⁱ, -SO₂R^h, -SO₂NR^hRⁱ, -NSO₂R^hRⁱ, -NR^hRⁱ, y -OR^h, donde R^h y Rⁱ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₈ no sustituido y donde las porciones alifáticas de cada uno de los sustituyentes R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g sustituyentes están sustituidos opcionalmente con uno a tres miembros seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -OH, -ORⁿ, -OC(O)NHRⁿ, -OC(O)NRⁿR^o, -SH, -SRⁿ, -S(O)Rⁿ, -S(O)₂Rⁿ, -SO₂NH₂, -S(O)₂NHRⁿ, -S(O)₂NRⁿR^o, -NHS(O)₂Rⁿ, -NRⁿS(O)₂R^o, -C(O)NH₂, -C(O)NHRⁿ, -C(O)NRⁿR^o, -C(O)Rⁿ, -NHC(O)R^o, -NRⁿC(O)R^o, -NHC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NH₂, -NRⁿC(O)NHR^o, -NHC(O)NHRⁿ, -NHC(O)NR^oR^p, -NHC(O)NR^oR^o, -CO₂H, -CO₂Rⁿ, -NHCO₂Rⁿ, -NRⁿCo₂R^o, -NRⁿCo₂R^o, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHRⁿ, -NRⁿR^o, -NRⁿS(O)NH₂ y -NRⁿS(O)₂NHR^o, donde Rⁿ, R^o y R^p son independientemente un alquilo C₁-C₈ no sustituido.

35 En una realización más preferida, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. En otra realización preferida, al menos tres de R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, y R^g son hidrógeno.

40 "Heteroarilo" hace referencia a un grupo aromático que contiene al menos un heteroátomo, donde el grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. Sus ejemplos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, azaindolilo, azaindazolilo, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, pirazolilo, indazolilo, pteridinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, furilo o tienilo. Los grupos heteroarilo preferidos son aquellos que tienen al menos un átomo de nitrógeno en el anillo de arilo, tales como quinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolilo e isoquinolilo.

45 Los sistemas heteroarílicos anulares de 6 miembros preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo y triazinilo. Los sistemas heteroarílicos anulares de 5 miembros preferidos incluyen isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo y tiazolilo.

50 El heterociclilo y el heteroarilo se pueden unir en cualquier carbono o heteroátomo anular disponible. Cada heterociclilo y heteroarilo puede tener uno o más anillos. Cuando están presentes anillos múltiples, estos se pueden fusionar entre sí o unir covalentemente. Cada heterociclilo y heteroarilo debe contener al menos un heteroátomo (típicamente de 1 a 5 heteroátomos) seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, estos grupos contienen 0-5 átomos de nitrógeno, 0-2 átomos de azufre y 0-2 átomos de oxígeno. Más preferiblemente, estos grupos contienen 0-3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los grupos heterociclilo y heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, a no ser que se indique lo contrario. Para los grupos sustituidos, la sustitución puede ser en un carbono o heteroátomo. Por ejemplo, cuando la sustitución es oxo (=O o -O⁻), el grupo resultante puede tener un carbonilo (-C(O)-) o un N-óxido (-N⁺-O⁻).

Los sustituyentes adecuados para alquilo sustituido, alqueno sustituido, y alquino sustituido incluyen halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R", oxo (=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R"', -NR'''S(O)NR'R", -NR'''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -Si'R'R"R"', -N₃, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical.

Los sustituyentes adecuados para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido incluyen halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NRR", oxo (=O o -O⁻), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R", -NO₂, -NR'C(O)R", -NR''C(O)NR'R", -NR'R", -NR'CO₂R", -NR'S(O)R", -NR'S(O)₂R"', -NR'''S(O)NR'R", -NR'''S(O)₂NR'R", -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NR'-C(NHR")=NR"', -Si'R'R"R"', -N₃, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido. El número de sustituyentes posibles oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático.

Según se ha utilizado anteriormente, R', R" y R"' hacen referencia cada uno independientemente a una variedad de grupos incluyendo hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₈ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, ariloxialquilo sustituido o no sustituido. Cuando R' y R" están anclados al mismo átomo de nitrógeno, éstos se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros (por ejemplo, -NR'R" incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo). Además, R' y R", R" y R"', o R' y R"' pueden formar junto con el átomo o los átomos a los que están unidos, un anillo sustituido o no sustituido de 5, 6 o 7 miembros.

Dos de los sustituyentes sobre los átomos adyacentes de un anillo de arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, donde T y U son independientemente -NR''', -O-, -CH₂- o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A'-(CH₂)_r-B'-, donde A' y B' son independientemente -CH₂-, -O-, -NR''', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'''- o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de ese modo se puede reemplazar opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico se pueden reemplazar opcionalmente por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, donde s y t son independientemente números enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR''', -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂NR'''. R''' se selecciona entre hidrógeno o alquilo C₁-C₈ no sustituido.

Se pretende que "heteroátomo" incluya oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si).

Portador, diluyente, o excipiente "farmacéuticamente aceptable" es un portador, diluyente, o excipiente compatible con los otros ingredientes de formulación y no perjudicial para su receptor.

"Sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (p. ej., sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales se pueden obtener de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes concretos encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo, por ejemplo, aminas sustituidas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente alcalinas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, música, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamaico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico y p-toluenosulfónico.

5 También están incluidas las sales de aminoácidos tales como, por ejemplo, arginato, y sales de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto alcalinas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición de ácido o de base.

10 Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por otra parte las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

15 "Su sal" hace referencia a un compuesto formado cuando el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un catión, tal como, por ejemplo, un catión metálico o un catión orgánico. Preferiblemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, si bien esto no se requiere para las sales de compuestos intermedios que no se pretende administrar a un paciente.

20 "Cantidad terapéuticamente eficaz" hace referencia a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesite tratamiento.

25 "Tratar" o "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria hace referencia al hecho de tratar o al tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como una infección viral, bacteriana o fúngica u otra enfermedad infecciosa, así como afecciones autoinmunitarias o inflamatorias) en un paciente, tal como un mamífero (particularmente un ser humano o un animal de compañía) que incluye la mejora de la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; la supresión de la enfermedad o afección médica, es decir, la ralentización o detención del desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente.

30 Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, se pretende que tanto las formas solvatadas como las formas no solvatadas estén abarcadas en el alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas (es decir, como polimorfismos). En general, se pretende que todas las formas físicas sean equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

35 Resultará evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; se pretende que los racematos, los diastereómeros, los isómeros geométricos y los isómeros individuales (p. ej., enantiómeros separados) estén todos abarcados en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (H^3), yodo 125 (I^{125}) o carbono 14 (C^{14}). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, estén abarcadas en el alcance de la presente invención.

40 Los compuestos de la presente invención pueden incluir una marca detectable. Una marca detectable es un grupo que es detectable a bajas concentraciones, usualmente menos de micromolar, posiblemente menos de nanomolar, y que se puede distinguir fácilmente de otras moléculas, debido a diferencias en una propiedad molecular (p. ej. pero molecular, razón masa a carga, radiactividad, potencial redox, luminiscencia, fluorescencia, propiedades electromagnéticas, y propiedades de unión). Las marcas detectables se pueden detectar, por ejemplo, mediante medios espectroscópico, fotoquímicos, bioquímicos, inmuoquímicos, eléctricos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos o químicos.

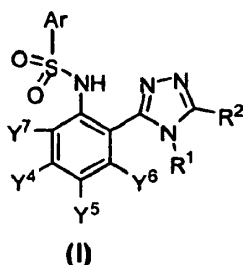
45 50 55 Una amplia variedad de marcas detectables están dentro del alcance de la presente invención, incluyendo marcas hapténicas (p. ej. biotina, o marcas utilizadas junto con anticuerpos detectables tales como anticuerpos con peroxidasa de rábano picante); marcas de etiquetas de masa (p. ej. marcas isotópicas estables); marcas radioisotópicas (incluyendo H^3 , I^{125} , S^{35} , C^{14} , o P^{32}); marcas de quelatos metálicos; marcas luminiscentes incluyendo marcas fluorescentes (tales como, por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína, rojo Texas, rodamina, o proteína fluorescente verde), marcas fosforescentes, y marcas quimioluminiscentes, que tienen típicamente un rendimiento cuántico mayor de 0,1; marcas electroactivas y de transferencia de electrones; marcas moduladoras enzimáticas incluyendo coenzimas, catalizadores organometálicos, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina y otros utilizados comúnmente en un ELISA; marcas fosfosensibilizadoras; marcas de cuentas magnéticas incluyendo Dynabeads; marcas colorimétricas tales como oro coloidal, plata, selenio, u otros metales y marcas de sol metal

(véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.120.643), o marcas de cuentas de vidrio o plástico coloreadas (p. ej., poliestireno, polipropileno, o látex); y marcas de negro de humo. Las Patentes que ilustran el uso de tales marcas detectables incluyen las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.817.837; 3.850.752; 3.939.350; 3.996.345; 4.277.437; 4.275.149; 4.366.241; 6.312.914; 5.990.479; 6.207.392; 6.423.551; 6.251.303; 6.306.610; 6.322.901; 6.319.426; 6.326.144; y 6.444.143.

Las marcas detectables son asequibles comercialmente o se pueden preparar como conocen los expertos en la técnica. Las marcas detectables se pueden unir covalentemente a los compuestos utilizando un grupo funcional reactivo, que se puede localizar en cualquier posición apropiada. Los métodos para anclar una marca detectable son conocidos por los expertos en la técnica. Cuando el grupo reactivo se ancla a un alquilo, o cadena alquílica sustituida trabada a un núcleo arílico, el grupo reactivo se puede localizar en una posición terminal de una cadena alquílica.

Compuestos

En una realización, los compuestos de la presente invención están representados mediante la fórmula (I), o sus sales:



Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C6-C10 sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R¹⁵, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)NR¹⁵R¹⁶, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -NR¹⁵C(O)OR¹⁶, -NR¹⁵S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁶ y R¹⁷ o R¹⁵ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -SR⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R⁷, R⁸, y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹ o R⁷ y R⁹ pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido; y

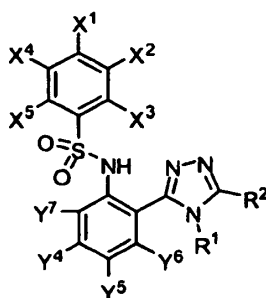
donde R¹ y R² pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

donde los sustituyentes para alquilo sustituido, para alqueno sustituido, y para alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R'', -N₃, arilo C6-C10 no sustituido, heteroarilo de 5 a 10

miembros no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido; y los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C1-C8 no sustituido, alquenilo C2-C8 no sustituido, alquinilo C2-C8 no sustituido, arilo C6-C10 no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido;

donde R', R'' y R''' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido, alquenilo C2-C8 no sustituido, alquinilo C2-C8 no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilalquilo no sustituido y ariloxialquilo no sustituido, donde alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una de sus combinaciones.

En una realización, los compuestos de la presente invención están representados mediante la fórmula (II), o sus sales:

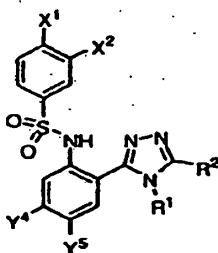


(II)

donde Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, R¹ y R² se definen para la fórmula (I); X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alquenilo C2-C8 sustituido o no sustituido, alquinilo C2-C8 sustituido o no sustituido, -CN, -NO₂, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alquenilo C2-C8 sustituido o no sustituido, alquinilo C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R¹⁸ y R¹⁹, R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁸ y R²⁰ pueden, junto con los átomos a los que están anclados, forman un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

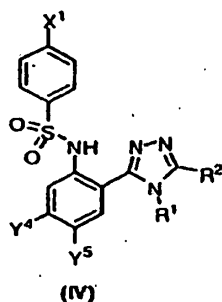
En otra realización, los compuestos están representados por la fórmula (III), o sus sales:



(III)

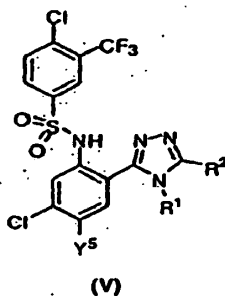
donde Y⁴, Y⁵, R¹ y R² se definen como para la fórmula (I); y X¹ y X² se definen como para la fórmula (II); con la condición de que al menos uno de X¹ y X² es distinto de hidrógeno y al menos uno de Y⁴ e Y⁵ es distinto de hidrógeno.

En otra realización, los compuestos están representados por la fórmula (IV), o sus sales:



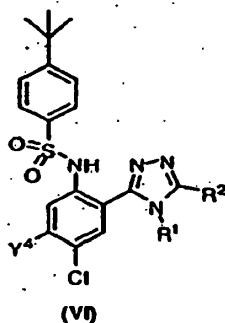
donde Y^4 , Y^5 , R^1 y R^2 se definen como para la fórmula (I); y X^1 se define como para la fórmula (II), con la condición de que X^1 es distinto de hidrógeno y al menos uno de Y^4 e Y^5 es distinto de hidrógeno.

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (V), o sus sales:



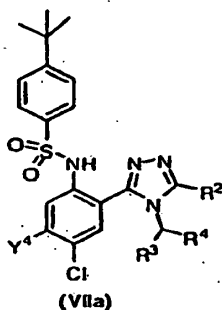
5 donde Y^5 es halógeno o hidrógeno, y R^1 y R^2 se definen como para la fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (VI), o sus sales:



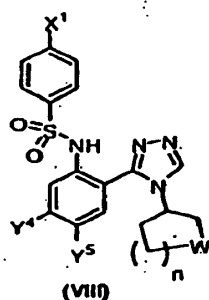
10 donde Y^4 es hidrógeno o flúor; R^1 y R^2 se define como en la fórmula (I).

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (VIIa), o sus sales:



15 donde Y^4 es hidrógeno o flúor; R^2 se define como en la fórmula (I); y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, o R^3 y R^4 junto con el carbono que sustituyen forman un anillo de 3 a 10 miembros carbocíclico, de 4 a 10 miembros heterocíclico, de 5 a 10 miembros heteroarílico o un anillo de 6 a 10 miembros arílico:

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (VIII), o sus sales:

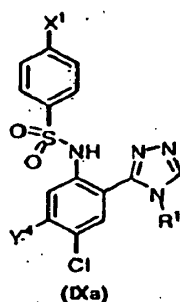


donde Y^4 e Y^5 se definen como para la fórmula (I); X^1 se define como para la fórmula (II), con la condición de que X^1 e Y^5 son distintos de hidrógeno;

W es NH u O; y

n es 0, 1, o 2,

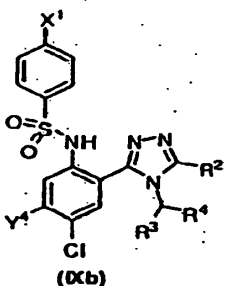
En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (IXa), o sus sales:



donde Y^4 es hidrógeno o flúor; R^1 se define como en la fórmula (I); y

X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, $-OR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (IXb), o sus sales:

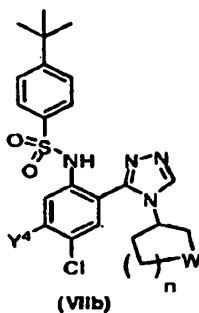


donde Y^4 es hidrógeno o flúor; R^2 se define como en la fórmula (I);

X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1 a C8 sustituido o no sustituido, $-OR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y

R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1 a C8 no sustituido, o sustituido, o R^3 y R^4 , junto con el carbono que sustituyen forman un anillo de 3 a 10 miembros carbocíclico, de 4 a 10 miembros heterocíclico, de 5 a 10 miembros heteroarílico o un anillo de 6 a 10 miembros arílico.

En otra realización, los compuestos de la presente invención están representados por la fórmula (VIIb), o sus sales:



Y⁴ es hidrógeno o flúor;
 W es NH u O; y
 n es 0, 1, o 2,

5 Compuestos que modulan la Actividad de CCR2 o CCR9

La presente invención proporciona compuestos que modulan al menos una actividad de CCR2 o CCR9. Los receptores de quimioquinas son proteínas integrantes de la membrana que interactúan con un ligando extracelular, tal como una quimioquina, y median una respuesta celular hacia el ligando, *p. ej.*, quimiotaxis, aumento de la concentración de ión calcio intracelular, etc. Por lo tanto, la modulación de una función de un receptor de quimioquinas, *p. ej.*, la interferencia en una interacción del receptor de quimioquina-ligando, modulará una respuesta mediada por un receptor de quimioquinas, y tratará o prevendrá una afección o enfermedad mediada por un receptor de quimioquinas. La modulación de una función de un receptor de quimioquinas incluye tanto la inducción como la inhibición de la función. El tipo de modulación conseguido dependerá de las características del compuesto, es decir, antagonista o agonista completo, parcial o inverso.

Si pretender vincularse a ninguna teoría concreta, se cree que los compuestos proporcionados en la presente memoria interfieren en la interacción entre un receptor de quimioquina y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren en la interacción entre CCR2 y un ligando de CCR2, tal como MCP-1. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no están limitados a, los compuestos ilustrativos proporcionados en la presente memoria y sus sales.

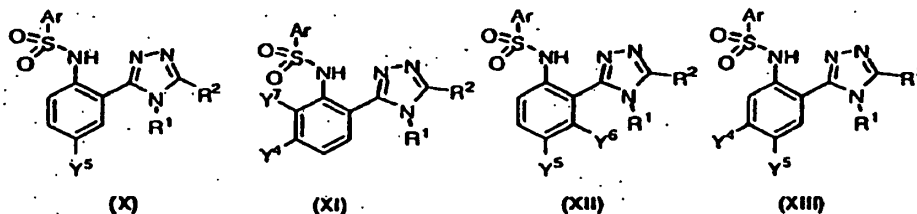
Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR2, y esta actividad antagonista se ha confirmado adicionalmente en animales en los que se ha sometido a ensayo la inflamación, uno de los rasgos distintivos de las dolencias por CCR2. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de las enfermedades mediadas por CCR-2, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR2.

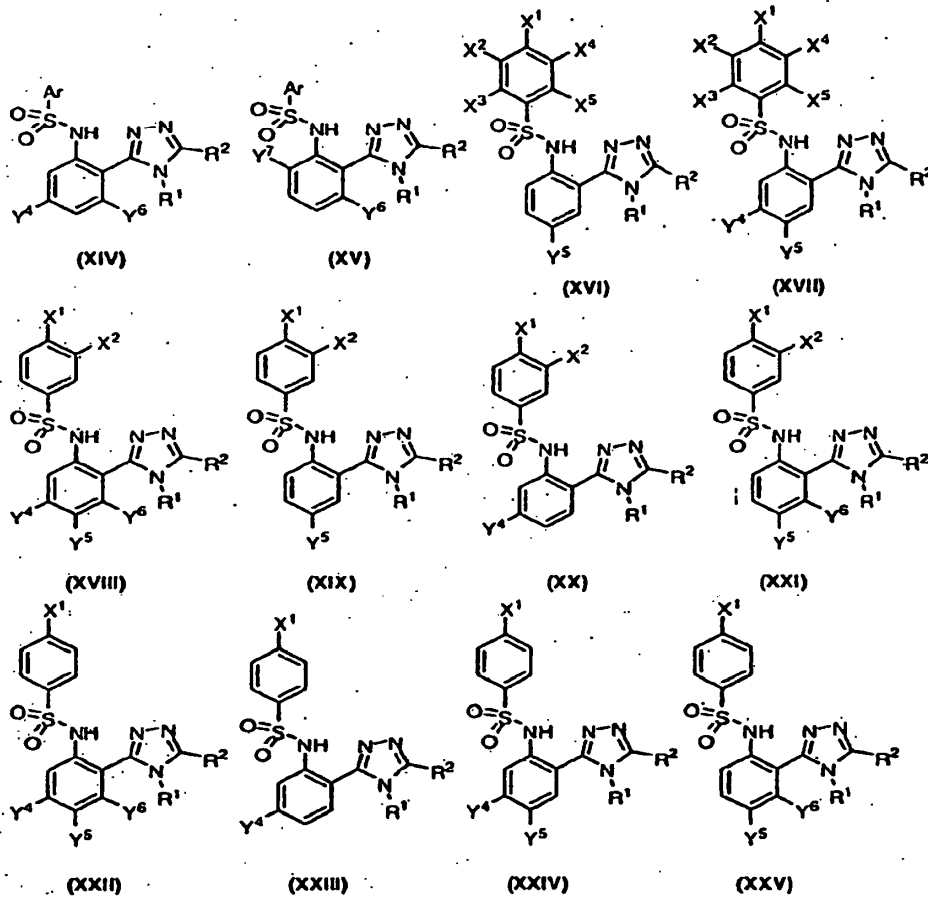
Se cree que los compuestos de la invención interfieren en el tráfico inapropiado de células T modulando o inhibiendo específicamente la función de los receptores de quimioquinas. Sin pretender vincularse a ninguna teoría concreta se cree que los compuestos proporcionados en la presente memoria interfieren en la interacción entre un receptor de quimioquinas y uno o más ligandos cognados. En particular, se cree que los compuestos interfieren en la interacción entre CCR9 y un ligando de CCR9, tal como TECK. Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no están limitados a, los compuestos ilustrativos proporcionados en la presente memoria y sus sales.

Por ejemplo, los compuestos de esta invención actúan como potentes antagonistas de CCR9, y esta actividad antagonista ha sido confirmada adicionalmente en ensayos para la inflamación con animales, uno de los rasgos distintivos para las dolencias por CCR9. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles en composiciones farmacéuticas, métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por CCR9, y como controles en análisis para la identificación de antagonistas competitivos de CCR9.

Compuestos Preferidos

En varias realizaciones preferidas, los compuestos pueden estar representados por las siguientes fórmulas, o sus sales:





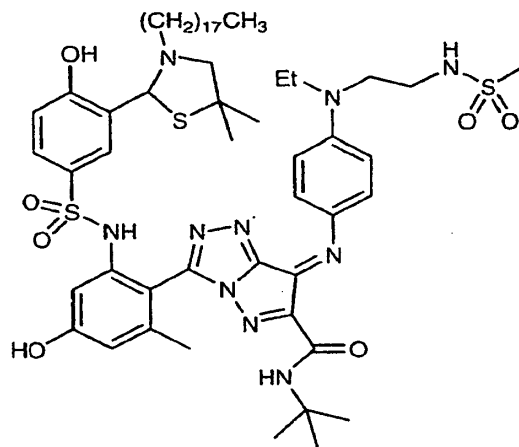
Las Fórmulas X a XXV son ejemplos de Formula I.

5 En las siguientes descripciones y realizaciones, las referencias a los sustituyentes específicos únicamente corresponden a los números de fórmula en los que están presentes o aparecen esos sustituyentes específicos.

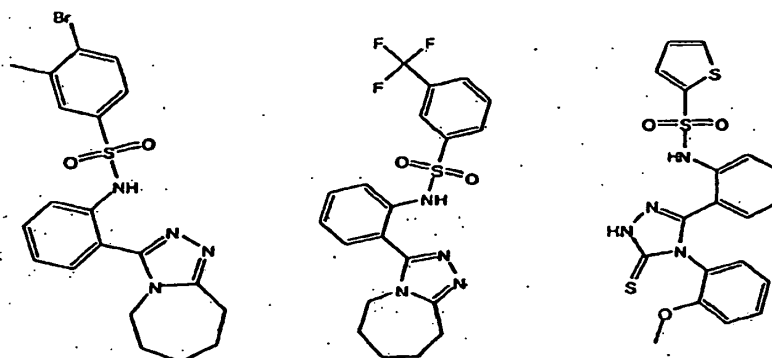
10 En cada una de las fórmulas (X a XXV), Ar, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷, R¹ y R² se definen como antes.

Compuesto Conocido

El compuesto mostrado más abajo:



15



también referido como

N-(1,1-dimetiletil)-3-[2-[[[3-(5,5-dimetil-3-octadecil-2-tiazolidinil)-4-hidroxifenil]sulfonyl]amino]-4-hidroxi-6-metilfenil]-7-
 5 [[4-[etil[2-[(metilsulfonyl)amino]etil]amino]-fenil]imino]-7H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolo-6-carboxamida,
 Bencenosulfonamida, 4-bromo-3-metil-N-[2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenil];
 Bencenosulfonamida, N-[2-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-1,2,4-triazolo[4,3-a]azepin-3-il)fenil]-3-(trifluorometil); y
 2-Tiofenosulfonamida, N-[2-[4,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)-5-tioxo-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil];
 10 son conocidos, pero no como antagonistas de CCR9 o CCR2.

Realizaciones Preferidas

En una realización de fórmula (II), X¹ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o
 no sustituido, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; Y⁷ es hidrógeno; Y⁴, Y⁵,
 15 e Y⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -CO₂R¹⁵, -
 C(O)NR¹⁵R¹⁶; R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3
 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros
 sustituido o no sustituido; y R² se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no
 20 sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y
 heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (III) X¹ es halógeno; X² es halógeno o -C-F₃; Y⁴ es halógeno; Y⁵ es hidrógeno o
 halógeno; R¹ es arilo o heteroarilo; y R² es hidrógeno o alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (V), Y⁵ es halógeno o hidrógeno; R¹ es arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y
 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R² se define como para la fórmula (I).

En una realización de fórmula (III), X² e Y⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno; X¹ se
 30 selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, -OR¹⁶, -NR¹⁸R¹⁹ y heterociclilo de 3 a
 10 miembros sustituido o no sustituido; Y⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -
 CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶; R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido;
 heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5
 a 10 miembros sustituido o no sustituido; R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8
 35 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no
 sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (IV), Y⁴ es hidrógeno o halógeno; X¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo
 C1-C8 sustituido o no sustituido, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; Y⁵ se
 40 selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶; R¹ se selecciona del grupo
 que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido,
 arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; R² se selecciona
 del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros
 45 no sustituido o sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no
 sustituido.

En una realización de fórmula (V), Y⁵ es halógeno o hidrógeno; R¹ es arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y
 heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y A² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,
 C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, y alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (VI), Y⁴ es hidrógeno o flúor; R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8
 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido no
 sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R² se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, sustituido o no sustituido.

5 En una realización, de fórmula (VII), Y^4 es hidrógeno o flúor; R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, o R^3 y R^4 junto con el carbono que sustituyen forman un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, heteroarílico de 5 a 10 miembros o un anillo de 6 a 10 miembros arílico.

10 En una realización de fórmula (VIII), X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, $-OR^{18}$, $-NR^{18}R^{19}$, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; Y^4 es hidrógeno o flúor; Y^5 es cloro; W es NH u O; y n es 0, 1, o 2.

15 En una realización de fórmula (VIII), Y^4 e Y^5 se definen como para la fórmula (I); X^1 es terc-butilo, con la condición de que al menos uno de Y^4 e Y^5 es distinto de hidrógeno; W es NH u O; y n es 0, 1, o 2.

20 En una realización de fórmula (VIII), X^1 es terc-butilo; Y^4 es hidrógeno o flúor; Y^5 es cloro; W es NH u O; y n es 0, 1, o 2.

En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es terc-butilo, Y^4 e Y^5 son halógeno; y R^1 y R^2 se definen como para la fórmula (I).

25 En una realización de fórmula (XXIV); X^1 es terc-butilo, Y^4 es hidrógeno e Y^5 es -CN; y R^1 y R^2 se definen como para la fórmula (I).

En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es terc-butilo, Y^4 es fluoro e Y^5 es cloro; y R^1 y R^2 se definen como para la fórmula (I)

30 En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es terc-butilo, e Y^5 son halógeno, y R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^2 se define como para la fórmula (I).

35 En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es terc-butilo, Y^4 e Y^5 son halógeno, y R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R^2 es alquilo C2-C8 sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (VI), R^1 es heterociclilo, y R^2 es hidrógeno o alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.

40 En una realización de fórmula (XXV), X^1 es t-butilo, Y^5 es cloro, Y^6 es flúor.

En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es t-butilo, Y^4 es fluoro, e Y^5 es flúor.

45 En una realización de fórmula (XXIV), X^1 es t-butilo, Y^4 es fluoro, e Y^5 es cloro.

En una realización de fórmulas (IV y XXII-XXV), X^1 es t-Bu o -OiPr; X^2 , Y^4 , Y^5 , e Y^6 son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno, donde al menos uno de Y^4 , Y^5 , e Y^6 es halógeno; y R^1 y R^2 se definen como en la fórmula (I).

50 En una realización de fórmulas (IV y XXII-XXV), X^1 es alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, $-NR^{18}R^{19}$, o $-OR^{18}$; X^2 , Y^4 , Y^5 , e Y^6 son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno, donde al menos uno de Y^4 , Y^5 , e Y^6 es halógeno; y R^1 y R^2 se definen como en la fórmula (I).

55 En una realización de fórmulas (IV y XXII-XXV), X^1 es alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, $-NR^{18}R^{19}$, o $-OR^{18}$; X^2 , Y^4 , Y^5 , e Y^6 son cada uno independientemente halógeno o hidrógeno, donde al menos uno de Y^4 , Y^5 , e Y^6 es halógeno; R^1 es Me, Et, *i*-Bu, *i*-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, fenilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 1H-pirazol-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, azetidín-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, 1-isopropilpirrolidín-3-ilo, 1-(metilsulfonyl)pirrolidín-3-ilo, 1-(carboxamido)pirrolidín-3-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, 1-carboxamido-piperidín-4-ilo, 1-metilsulfonyl-piperidín-4-ilo, 1-acetil-piperidín-4-ilo, 1-metil-piperidín-4-ilo, o 3-pirrolidín-2-ilo; R^2 es hidrógeno, Me, Et, *i*-Pr, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, 2-piridilo, oxazol-4-ilo, 5-metiloxazol-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-4-metil-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo,

morfolinometilo, piperidin-4-ilo, (pirrolidin-1-il)metilo, o (azetidin-1-il)metilo).

En una realización de fórmulas (III, y XVIII-XXI), X^2 , Y^4 , Y^5 , e Y^6 son halógeno, y X^1 , R^1 y R^2 se definen como en la fórmula (1).

5

Grupos Ar Preferidos

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I y X-XV), Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C6-C10 sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

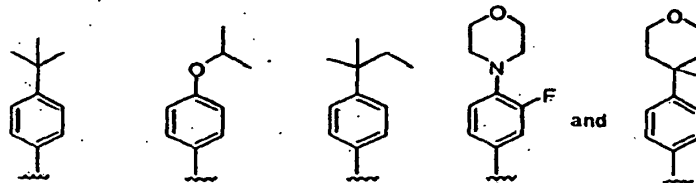
10

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I y X-XV), Ar es un arilo C6-C10 con al menos 2 sustituyentes distintos de hidrógeno.

15

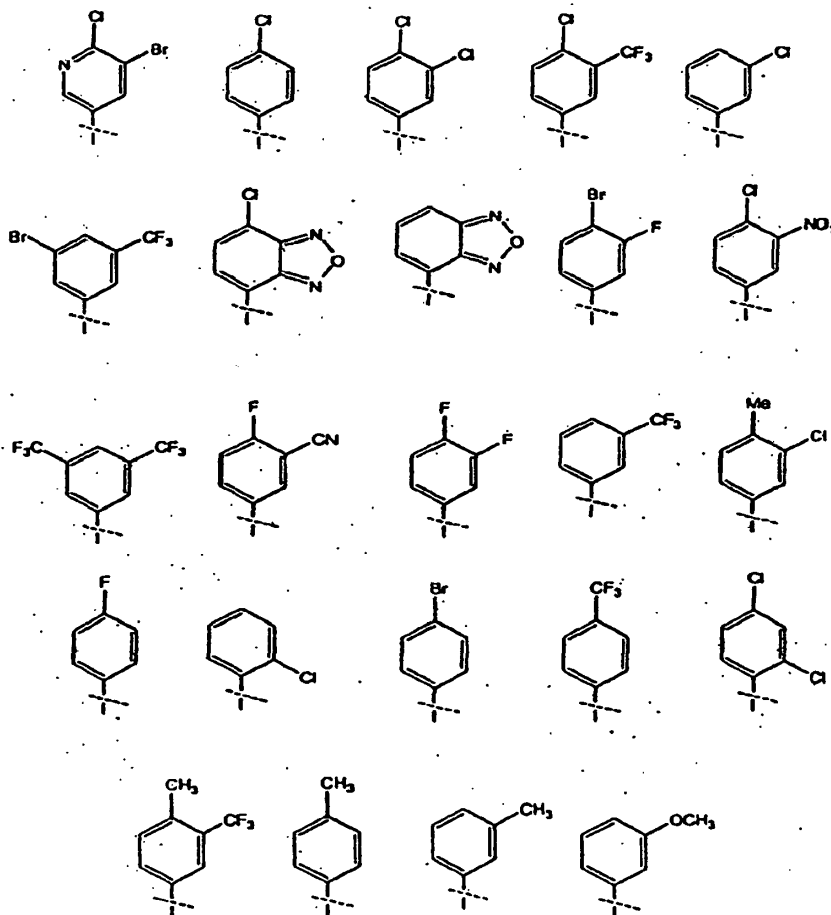
En una realización de cualquiera de las fórmulas (I y X-XV), Ar es un arilo bicíclico sustituido o no sustituido o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I y X-XV), Ar se selecciona del grupo que consiste en:

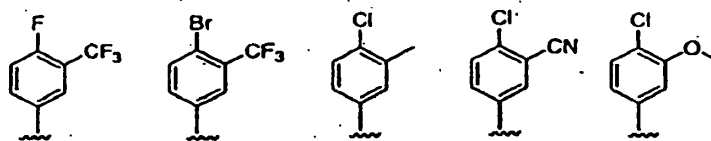


20

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I y X-XV), Ar se selecciona del grupo que consiste en:



25



Grupos X Preferidos

- 5 En una realización de fórmulas (II-IV, y XX-XV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 es distinto de hidrógeno;
- En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), al menos dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son distintos de hidrógeno.
- En una realización de formula (II, III, XVI-XXI), X^1 y X^2 son distintos de hidrógeno.
- 10 En una realización de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁸, -C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, alquilo C1 a C8 no sustituido, o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.
- 15 En una realización de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁸, -C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, alquilo C2-C8 no sustituido, alquilo C1-C8 sustituido; fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido.
- 20 En otra realización de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁸, -C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁰, -NR¹⁸R¹⁹, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 es distinto de hidrógeno.
- 25 En otra realización de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁸, -C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heterociclilo de 5 o miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos dos de X^1 , X^2 y X^4 son distintos de hidrógeno; o con la condición al menos uno de X^1 , X^2 y X^4 es distinto de hidrógeno.
- 30 En una realización adicional de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR¹⁸, -C(O)R¹⁸, -SO₂R¹⁸, y -NR¹⁸R¹⁹, con la condición de que al menos tres de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 es distinto de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 es distinto de hidrógeno.
- 35 En una realización adicional de formula (II-IV, VIII, IX y XX-XV), X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido, heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido, y heterociclilo de 5 o 6 miembros no sustituido o sustituido; con la condición de que al menos tres de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son distintos de hidrógeno; o con la condición de que al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 es distinto de hidrógeno.
- 40 En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XX-XV), cada dos apariciones de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 que se localizan de manera adyacente entre sí, se pueden unir para formar un heterociclilo sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 45 En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XX-XV), cada dos apariciones de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 que se localizan de manera adyacente entre sí, se pueden unir para formar un heterociclilo sustituido o no sustituido de 5 o 6 miembros sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 50 En una realización de formula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es distinto de hidrógeno.
- En una realización de formula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es distinto de metilo.
- 55 En una realización de formula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8, sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8, sustituido o no sustituido, alquilo C2-C8 sustituido o no sustituido; -CN, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10

miembros sustituido o no sustituido.

5 En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en $-CN_1$, $-NO_2$, $-C(O)R^{18}$, $-CO_2R^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, $-OR^{18}$, $-OC(O)R^{19}$, $-OC(O)NR^{18}R^{19}$, $-NO_2$, $-NR^{18}C(O)R^{19}$, $-NR^{18}C(O)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{18}R^{19}$, $-NR^{18}CO_2R^{19}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$, $-SR^{18}$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, y $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es $-OR^{18}$.

10 En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es $-NR^{18}R^{19}$.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, y alquino C2-C8 sustituido o no sustituido.

15 En una realización, de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o alquilo C2-C8 no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, y alquino C2-C8 sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es un alquilo C2-C8 no sustituido.

20 En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es terc-butilo.

En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es iso-propoxi.

25 En una realización de fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es morfolinilo.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

30 En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido o no sustituido; heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

35 En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es fenilo sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

40 En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), cuando X^2 , X^3 , X^4 y X^5 son hidrógeno, X^1 es distinto de $-Cl$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, o $-CH_2CH_2$ -(fenilo).

45 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, y el heterociclo se selecciona del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano; ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido, piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, y tetrahidrotiofeno.

50 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es un anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, y tiazolilo.

55 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxalanilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S,S-dióxido, piperazinilo y piranilo.

60 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es a alquilo C1-C8 sustituido. Preferiblemente, el sustituyente es un grupo heterociclilo sustituido o no sustituido de fórmula (AA) como se define en el párrafo [0044], [0045] y [0046]. Más preferiblemente, los sustituyentes se seleccionan del grupo incluyendo pirrolidina, piperidina, imidazolidina, pirazolidina, butirrolactama, valerolactama, imidazolidinona, hidantoína, dioxolano, ftalimida, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, tiomorfolina, tiomorfolina-S-óxido, tiomorfolina-S,S-dióxido,

piperazina, pirano, piridona, 3-pirrolina, tiopirano, pirona, tetrahidrofurano, y tetrahidrotiofeno.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), un sustituyente adecuado para alquilo C1-C8 sustituido (X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 se puede seleccionar del grupo que consiste en $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$ y halógeno. En una realización, X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 son hidrógeno.

5 En una realización de cada una de (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es halógeno, particularmente cloro.

10 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es un alquilo C1-C8 no sustituido.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es un alquilo C2-C8 no sustituido.

15 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es t-butilo.

20 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es oxazolilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es trifluorometoxi.

25 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$. En una realización concreta, R^{18} es metilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-\text{OR}^{18}$. En una realización concreta, R^{18} es metilo.

30 . En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-\text{SR}^{18}$. En una realización concreta, R^{18} es metilo.

35 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es alquilo C1-C6 no sustituido (en particular metilo) o haloalquilo C1-C6 (en particular $-\text{CF}_3$).

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es alquilo C1-C6 sustituido (preferiblemente no haloalquilo C1-C6).

40 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es isopropilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es a ciano.

45 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es un grupo ciano, halógeno o trifluorometilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$.

50 En una realización de cada una de las fórmulas ((II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-\text{C}(\text{O})\text{Me}$.

55 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es isoamilo.

60 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 es 1,3-dioxalanilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es furilo.

En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es pirazolilo.

5 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), al menos uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , o X^5 es tienilo.

10 En una realización de cada una de las fórmulas (II-IV, VIII, IX y XVI-XXV), X^1 es a alquilo C1-C8 sustituido, donde los sustituyentes sustituibles se definen como para la fórmula (II). En una realización preferida, el alquilo C1-C8 sustituido está sustituido con un heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, furilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, y tiazolilo. Más preferiblemente, el alquilo C1-C8 sustituido está sustituido con oxazolilo.

15 En una realización de fórmula (II-IV, VIII y XVI-XXV), X^1 y X^2 son distintos de hidrógeno.

En una realización de fórmula (II-IV, VIII y XVI-XXV), X^1 y X^2 se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, OR^{18} , $-NO_2$, $-CN$, y $-CO_2R^{18}$.

20 En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), al menos uno de X^1 y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, y $-CF_3$.

En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), X^1 y X^2 se seleccionan ambos del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, y $-CF_3$.

25 En una realización adicional de fórmulas (II, III, XVI-XXI), uno de X^1 y X^2 es halógeno y uno de X^1 y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, y $-CF_3$.

30 En una realización adicional de fórmulas (II, III, XVI-XXI), uno de X^1 y X^2 es halógeno y uno de X^1 y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-CH_3$ y $-CF_3$.

En una realización adicional de fórmulas (II, III, XVI-XXI), X^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-CH_3$, y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CN$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-CF_3$.

35 En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-CH_3$, y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CF_2H$, y CF_2R^{10} , donde R^{10} es alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido.

40 En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^1 y X^2 se seleccionan del grupo que consiste en $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CF_3$, $-CONHCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-CN$, y $-CO_2H$.

En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno y $-CH_3$, y X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, y $-OCF_3$.

45 En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^1 es cloro y X^2 es $-CF_3$.

En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), X^2 es distinto de hidrógeno.

En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), X^2 es distinto de hidrógeno.

50 En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, OR^{18} , $-NO_2$, $-CN$, y $-CO_2R^{18}$.

55 En una realización de fórmula (II, III, XVI-XXI), X^2 se selecciona del grupo que consiste en $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-CF_3$, $-CONHCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-CN$, y $-CO_2H$.

En una realización de fórmulas (II, III, XVI-XXI), X^2 es flúor.

Grupos Y Preferidos

60 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IX y X-XXV), Y^4 , Y^5 , Y^6 e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-CN$, $-CO_2R^{15}$, $-OR^{15}$, y alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, donde de 1 a 2 de Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 son distintos de hidrógeno.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IX y X-XXV), Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 se seleccionan cada uno

independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, -CN, flúor, cloro, y bromo, donde de 1 a 2 de Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 son distintos de hidrógeno.

5 En otra realización de cualquiera de las fórmulas (I-IX y X-XXV), al menos uno de Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y^4 es halógeno.

En otra realización de cualquiera de las fórmulas (I-VII y X-XXV), al menos uno de Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 es distinto de hidrógeno; preferiblemente Y^5 es halógeno.

10 En otra realización de cualquiera de las fórmulas (I-VIII y X-XXV), Y^5 e Y^7 son hidrógeno e Y^4 es halógeno.

En otra realización de cualquiera de las fórmulas (I-VIII y X-XXV), Y^5 e Y^7 son hidrógeno e Y^4 es cloro.

15 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I, II y X-XXV), Y^7 e Y^6 son hidrógeno, e Y^4 e Y^5 are flúor.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I, II y X-XXV), Y^7 e Y^6 son hidrógeno, e Y^4 es cloro e Y^5 es $-CH_3$.

20 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IX y X-XXV), Y^4 e Y^5 se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, -CN, $-OR^{15}$, y alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IX y X-XXV), Y^4 e Y^5 se seleccionan del grupo que consiste en -Cl, -Br, -F, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$, y -CN.

25 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IV, VI-IX y X-XXV), Y^4 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -F, y $-OCH_3$.

En una realización de cualquiera de las fórmulas ((I-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV), Y^4 es halógeno.

30 En una realización de cualquiera de las fórmulas ((I-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV), Y^4 es flúor.

En una realización de cualquiera de las fórmulas ((I-IV, VI-IX, XI, XIII, XIV, XVII, XVIII, XX, XXII-XXIV), Y^4 es cloro.

35 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV), Y^5 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -F, $-CH_3$, $-CF_3$, y -CN.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV), Y^5 es halógeno.

40 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV), Y^5 es cloro.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV), Y^5 es flúor.

45 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-V, VIII, X, XII, XIII, XVI-XIX, XXI, XXII, XXIV, XXV), Y^5 es -CN.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I, II, XII, XIV, XV, XVIII, XXI, XXII, XXV), Y^6 es flúor.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I, II, XII, XVIII, XXI, XXII, XXV), Y^5 es cloro e Y^6 es flúor.

50 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV), Y^5 es cloro e Y^4 es flúor.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV), Y^5 e Y^4 are flúor.

55 En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV), Y^5 es -CN e Y^4 es flúor.

En una realización de cualquiera de las fórmulas (I-IV, VIII, XIII, XVII, XVIII, XXII, XXIV), Y^5 es -CN e Y^4 es hidrógeno.

60 Grupos R^1 y R^2 Preferidos

En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)R^7$, $-CO_2R^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, y $-S(O)_2NR^7R^8$.

En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 y R^2 junto con los átomos que sustituyen forman un anillo

carbocíclico o heterocíclico.

- 5 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV). R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.
- 10 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- 15 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es fenilo sustituido o no sustituido.
- 20 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es metilo, etilo o isopropilo.
- 25 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido o sustituido, piridilo no sustituido o sustituido, y pirazolilo no sustituido o sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es metilo, etilo, isopropilo o isobutilo.
- En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo.
- 30 En una realización de fórmulas (I-VI, IXa y X-XXV), R^1 es heterociclilo.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es hidrógeno.
- 35 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es distinto de hidrógeno.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -C(O) R^7 , -CO₂ R^7 , -C(O)NR⁷ R^8 , -OR⁷, -OC(O) R^7 , -OC(O)NR⁷ R^8 , -SR⁷, -S(O) R^7 , -S(O)₂ R^7 , -S(O)₂NR⁷ R^8 , -NO₂, -NR⁷ R^8 , -NR⁷C(O) R^8 , -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷S(O)₂ R^8 , y -NR⁷C(O)NR⁸ R^9 .
- 40 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido; alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.
- 45 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- 50 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es fenilo sustituido o no sustituido.
- 55 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es heterociclilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es heteroarilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es metilo.
- 60 En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, y 4-tetrahidro-2H-pirano.
- En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R^2 es metilo, etilo, o isopropilo.

En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R² es alquilo C1-C8 sustituido.

En una realización de fórmulas (I-VII, IXb y X-XXV), R² es -CH₂OR⁷ o -CH₂NR⁷R⁸.

5 En una realización de fórmulas (I-VII y X-XXV), R¹ y R² se combinan para formar un anillo de 6 miembros.

Grupos R³ y R⁴ Preferidos

10 En una realización de formula (VII y IXb), R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno.

En una realización de formula (VII y IXb), uno de R³ y R⁴ es hidrógeno y el otro alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido.

15 En una realización de formula (VII y IXb), R³ y R⁴ son ambos alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido.

En una realización de formula (VII y IXb), R³ y R⁴ junto con el carbono que sustituyen forman un anillo carboxílico de 3 a 10 miembros.

20 En una realización de formula (VII y IXb), R³ y R⁴ junto con el carbono que sustituyen forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros.

En una realización de formula (VII y IXb), R³ y R⁴ junto con el carbono que sustituyen forman un anillo heteroarílico de 5 a 10 miembros.

25 *Grupos W Preferidos*

En una realización de formula (VIII y VIIIb), W es NH.

En una realización de formula (VIII y VIIIb), W es O.

30 **Compuestos Ilustrativos**

Los siguientes compuestos están dentro del alcance de la fórmula (I):

35 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-diisopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopentil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3 il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

40 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

45 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2(5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

50 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzenosulfonamida;

N-(2-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)acetamida;

(R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

(S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

55 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

(S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

(S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(2-(4etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;

60 4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 15 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 2-(5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etilo;
 5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 20 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxi-etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 25 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxi-etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((ciclopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((etilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 35 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 40 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(metilsulfonilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 45 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxi-etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 50 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxi-propan-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(hidroximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
 55 il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(5-(azetidina-1-ilmetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida,
 N-(2-(5-acetil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 60 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)bencenosulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 10 N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-oxopirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-N-(4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metiltetrahidro-2-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(2-(metilsulfonil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 20 N-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(2-aminoetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(azetid-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)bencenosulfonamida;
 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(isopropoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-carboxamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-thetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 35 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(2-(metilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 N-(2,(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 40 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida;
 ácido 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico;
 N-(2-(4-(azetid-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 45 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metilo;
 N-(4-cloro-2-(4H-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-fluoro-4-morfolinobencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxi)etil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 50 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-3-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 55 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperazin-1-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidrofuran-3-il)amino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 60 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;

4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 5 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-clorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 10 5-(4-cloro-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; y
 N-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida.

Composiciones que Modulan la Actividad de las Quimioquinas

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones, que modulan la actividad de las quimioquinas, específicamente la actividad de CCR2 o la actividad de CCR9. Generalmente, las composiciones para la modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas en seres humanos y animales comprenderán un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene la fórmula proporcionada antes como fórmula (I).

20 Se pretende que el término "composición" según se utiliza en la presente memoria abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere significar que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

25 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en formas de dosificación unitarias y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando el ingrediente activo uniformemente e íntimamente con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y después, si fuera necesario, formando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones y autoemulsiones como se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.451.339, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como celulosa, dióxido de silicio, óxido de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, glucosa, manitol, sorbitol, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granuladores y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo PVP, celulosa, PEG, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden estar revestidos entéricamente o de otro modo mediante técnicas conocidas para retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de liberación retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para su liberación controlada.

55 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse también en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva. Adicionalmente, se pueden preparar emulsiones con ingredientes no miscibles con agua tales como aceites y estabilizar con tensioactivos tales como, por ejemplo, mono-diglicéridos o ésteres de PEG.

Las suspensiones acuosas contienen las sustancias activas mezcladas con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensorios, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma de

5 acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

10 Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos antes, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

20 Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de araquis, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

35 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las soluciones orales se pueden preparar combinándolas, por ejemplo, con ciclodextrina, PEG y tensioactivos.

40 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados que se han mencionado antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o suspensor. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales sustancias son manteca de cacao y polietilenglicoles. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar a través de liberación ocular por medio de soluciones o pomadas. Aún más, la liberación transdérmica de los compuestos sujeto se puede completar por medio de, por ejemplo, parches iontoforéticos.

55 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, jaleas, soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de la presente invención. Según se utiliza en la presente memoria, también se pretende que aplicación tópica incluya el uso de colutorios y gárgaras.

60 Las composiciones farmacéuticas y los métodos pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se observa en la presente memoria, tales como los aplicados en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que consiste en un portador

farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

Métodos de Tratamiento

5 Dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar y del estado del sujeto, los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante las rutas de administración oral, parenteral (*p. ej.*, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos apropiados convencionales para cada ruta de administración. La presente
10 invención también contempla la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención en una formulación de depósito.

15 En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la modulación de los receptores de quimioquinas un nivel de dosificación apropiado será generalmente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis sencillas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg por día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 25 mg/kg por día, 0,05 a 10 mg/kg por día, o 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, 0,05 a 0,5, 0,5 a 5,0, o 5,0 a 50 mg/kg por día. Para su administración oral, las
20 composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos de ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos de ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día.

25 Se debe entender, sin embargo, que el nivel de dosificación y frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente concreto puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, las características hereditarias, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la
30 tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección concreta, y el anfitrión que experimente terapia.

35 En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades alérgicas, donde un compuesto o composición de la invención se administran solos o combinados con un segundo agente terapéutico, donde dicho segundo agente terapéutico es un antihistamínico. Cuando se administran combinados, el facultativo puede administrar una combinación del compuesto o la composición de la presente invención y un segundo agente terapéutico. Asimismo, el compuesto o la composición y el segundo agente terapéutico se pueden administrar sucesivamente, en cualquier orden.

40 Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros compuestos y composiciones que tengan utilidades relacionadas para prevenir y tratar la afección o enfermedad de interés, tales como afecciones y enfermedades inflamatorias, incluyendo la enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, y las patologías enumeradas antes. La selección de los agentes apropiados para su uso en las terapias combinadas la puede realizar un experto normal en la técnica. La
45 combinación de agentes terapéuticos puede actuar sinérgicamente para efectuar el tratamiento o la prevención de los diferentes trastornos. Utilizando este enfoque, se puede ser capaz de lograr la eficacia terapéutica con dosis menores de cada agente, reduciéndose de este modo el potencial de los efectos secundarios adversos.

50 Al tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de inflamación, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar junto con un agente anti-inflamatorio o analgésico tal como un agonista de opiáceos, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina, tal como un inhibidor de la interleuquina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina,
55 codeína, secuestrantes de TNF biológicos, fentanilo, ibuprofeno, indometacinas, cetorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac o tenidap.

60 De un modo similar, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con un mitigador del dolor; un potenciador tal como la cafeína, un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como pseudoefedrina; un antitusivo tal como codeína; un diurético; un antihistamínico sedante o no sedante; un antagonista del antígeno muy tardío (VLA-4); un inmunosupresor tal como ciclosporina, tacrólimo, rapamicina, agonistas del receptor de EDG, u otros inmunosupresores de tipo FK-506; un esteroide; un agente antiasmático no esteroideo tal como un agonista de β_2 , un antagonista de leucotrieno, o un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno; un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); un agente reductor de colesterol tal como un

inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un sequestrante, o un inhibidor de la absorción de colesterol; y un agente anti-diabético tal como la insulina, inhibidores de la α -glucosidasa o glitazonas.

5 La razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno. De este modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un AINE, la razón en peso del compuesto de la presente invención con respecto al AINE generalmente oscilará de 1000:1 a 1:1000, preferiblemente de 200:1 a 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también se encontrarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debe utilizar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Métodos para tratar o Prevenir Afecciones o Enfermedades mediadas por CCR2

15 El compuesto de la presente invención se puede utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad mediada por CCR-2 mediante la administración a un sujeto que tiene tal afección o enfermedad de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de fórmula (I) anterior. Los compuestos incluyen los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), los proporcionados antes como realizaciones, los ilustrados específicamente en los Ejemplos siguientes, y los proporcionados con estructuras específicas en la presente memoria. El "sujeto" se define en la presente memoria para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

25 Según se utiliza en la presente memoria, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR2" y frases y términos relacionados hacen referencia a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional inapropiada de CCR2, es decir, menor o mayor de la normal. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse como resultado de la expresión de CCR2 en células que normalmente no expresan CCR2, del aumento de expresión de CCR2 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de CCR2. La actividad funcional inapropiada de CCR2 podría originarse también como resultado de la secreción de MCP-1 por células que normalmente no secretan MCP-1, del aumento de expresión de MCP-1 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorios e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de MCP-1. Una afección o enfermedad mediada por CCR2 puede estar mediada completamente o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de CCR2. No obstante, una afección o enfermedad mediada por CCR-2 es aquella en la que la modulación de CCR2 da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista de CCR2 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Además, MCP-2, 3 y 4 son también ligandos de CCR2.

40 El compuesto o la composición de la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto o la composición.

45 La afección o enfermedad mediada por CCR-2 puede ser la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la enfermedad intestinal inflamatoria, la fibrosis renal, la artritis reumatoide, la obesidad y la diabetes no insulino dependiente, la diabetes de tipo II, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática o el síndrome de neumonía idiopática.

50 El compuesto o la composición de la presente invención se puede utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto o la composición de la invención, donde la administración es oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.

55 En el método de tratamiento de una afección o enfermedad mediada por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto o la composición de la invención, el compuesto se puede administrar combinado con un agente anti-inflamatorio o analgésico, o también se puede administrar un agente anti-inflamatorio o analgésico.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en un método para la modulación de la función de CCR2 en una célula, donde la función de CCR2 en la célula se modula poniendo en contacto la célula con una cantidad moduladora de CCR2 del compuesto de la presente invención.

60 El compuesto o la composición de la presente invención se pueden utilizar en un método para tratar una afección o enfermedad mediadas por CCR-2 que implica la administración a un sujeto de una cantidad eficaz y segura del compuesto o la composición de la invención, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en fibrosis pulmonar, rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra anfitrión y cáncer.

En el tratamiento de la psoriasis se utiliza un compuesto o composición de la invención solos o combinados con un

segundo agente terapéutico tal como un corticosteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina.

5 En el tratamiento de la dermatitis atópica, se utilizan un compuesto o composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticosteroide.

En el tratamiento del asma, se utilizan un compuesto o una composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un agonista de β_2 y un corticosteroide.

10 **Métodos de Tratamiento o Prevención de Afecciones o Enfermedades mediadas por CCR9**

15 El compuesto de la presente invención se puede utilizar en un método para tratar o prevenir una afección o enfermedad mediada por CCR-9 mediante la administración a un sujeto que tenga tal afección o enfermedad de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto de la fórmula (I) anterior. Los compuestos incluyen los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), los proporcionados antes como realizaciones, los ilustrados específicamente en los Ejemplos siguientes, y los proporcionados con estructuras específicas en la presente memoria.

20 El "sujeto" se define en la presente memoria para que incluya animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

25 Según se utiliza en la presente memoria, la frase "afección o enfermedad mediada por CCR9" y frases y términos relacionados hacen referencia a una afección o enfermedad caracterizada por una actividad funcional inapropiada de CCR9, es decir, menor o mayor de la normal. La actividad funcional inapropiada de CCR9 podría originarse como resultado de la expresión de CCR9 en células que normalmente no expresan CCR9, del aumento de expresión de CCR9 (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de CCR9. La actividad funcional inapropiada de CCR9 podría originarse también como resultado de la secreción de TECK por células que normalmente no secretan TECK, del aumento de expresión de TECK (conduciendo, p. ej., a trastornos y enfermedades inflamatorias e inmunorreguladores) o del descenso de la expresión de TECK. Una afección o enfermedad mediadas por CCR9 pueden estar mediadas completamente o parcialmente por la actividad funcional inapropiada de CCR9. No obstante, una afección o enfermedad mediada por CCR9 es aquella en la que la modulación de CCR9 da como resultado algún efecto sobre la afección o enfermedad subyacente (p. ej., un antagonista de CCR9 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes).

40 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que logrará la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, o animal, tal como un ser humano, que esté siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional que aplique el tratamiento.

45 Las enfermedades y afecciones asociadas con la inflamación, los trastornos inmunitarios, las infecciones y el cáncer se pueden tratar o prevenir con los presentes compuestos, composiciones, y métodos. En un grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones, incluyendo enfermedades crónicas, de seres humanos u otras especies se pueden tratar con inhibidores de la función de CCR9. Estas enfermedades o condiciones incluyen: (1) enfermedades alérgicas tales como anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias medicamentosas, alergias a picaduras de insectos y alergias alimentarias, (2) enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la ileitis y la enteritis, (3) vaginitis, (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como la dermatitis, el eczema, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, la urticaria y el prurito, (5) vasculitis, (6) espondiloartropatías, (7) esclerodermia, (8) asma, y enfermedades alérgicas respiratorias como el asma alérgica, (9) rinitis alérgica, y las enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, (9) enfermedades autoinmunitarias, tales como la fibromialgia, la esclerodermia, la espondilitis anquilosante, la AR juvenil, la enfermedad de Still, la AR juvenil poliarticular, la AR juvenil pauciarticular, la polimialgia reumática, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la osteoartritis, la artritis poliarticular, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso generalizado, la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, y la glomerulonefritis, (10) rechazo de injertos (incluyendo rechazo de aloinjertos), (11) enfermedad de injerto contra anfitrión (incluyendo tanto aguda como crónica), (12) otras enfermedades en las que se van a inhibir las respuestas inflamatorias no deseadas, tales como la aterosclerosis, la miositis, las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer), la encefalitis, la hepatitis, la nefritis, la sepsis, la sarcoidosis, la conjuntivitis alérgica, la otitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sinusitis, el síndrome de Behcet y la gota, (13) alergias alimentarias mediadas por el sistema inmunitario tales como la enfermedad Celíaca (14) fibrosis pulmonar y otras enfermedades fibróticas, y (15) síndrome del intestino irritable.

60 En otro grupo de realizaciones, las enfermedades o afecciones se pueden tratar con moduladores y agonistas de la función de CCR9. Los ejemplos de las enfermedades que se van a tratar mediante la modulación de la función de CCR9 incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, enfermedades en las cuales la angiogénesis o la

neovascularización juegan un papel (enfermedades neoplásicas, retinopatía y degeneración macular), enfermedades infecciosas (infecciones virales, p. ej., infección por VIH, e infecciones bacterianas) y enfermedades inmunosupresoras tales como afecciones por trasplante de órganos y afecciones por trasplante de piel. Se pretende que el término "afecciones por trasplante de órganos" incluya afecciones por trasplante de médula ósea y afecciones por trasplante de órganos sólidos (p. ej., riñón, hígado, pulmón, corazón, páncreas o sus combinaciones).

Preferiblemente, los métodos están dirigidos al tratamiento de enfermedades o afecciones seleccionadas entre enfermedades intestinales inflamatorias incluyendo enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica y asma, enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y alergias alimentarias mediadas por el sistema inmunitario tales como la enfermedad celíaca.

En otras realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento de la psoriasis donde un compuesto o composición de la invención se utilizan solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un corticosteroide, un lubricante, un agente queratolítico, un derivado de vitamina D₃, PUVA y antralina.

En otras realizaciones, los métodos están dirigidos al tratamiento de la dermatitis atópica utilizando un compuesto o una composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un lubricante y un corticosteroide.

En realizaciones adicionales, los métodos están dirigidos al tratamiento del asma utilizando un compuesto o composición de la invención solos o combinados con un segundo agente terapéutico tal como un agonista de β₂ y un corticosteroide.

Preparación de moduladores

Los expertos en la técnica reconocerán que las moléculas reivindicadas en esta patente se pueden sintetizar utilizando una variedad transformaciones de química orgánica convencionales.

Algunos tipos de reacción generales empleados ampliamente para sintetizar compuestos diana en esta invención se resumen en los ejemplos. Específicamente, se proporcionan procedimientos genéricos para la formación de sulfonamida, la formación de N-óxido de piridina y la síntesis de 2-aminofenil-arilmetanona a través de enfoques de tipo Friedel-Crafts, pero se describen allí otras varias químicas normalizadas y se emplearon rutinariamente.

Sin pretender ser exhaustivos, las transformaciones orgánicas sintéticas representativas que se pueden utilizar para preparar los compuestos de la invención se incluyen más abajo.

Estas transformaciones representativas incluyen, por ejemplo: manipulaciones de grupos funcionales convencionales; reducciones tales como nitro a amino; oxidaciones de grupos funcionales incluyendo alcoholes y piridinas; sustituciones de arilo vía *IPSO* u otros mecanismos para la introducción de una variedad de grupos incluyendo nitrilo, metilo y halógeno; introducciones y eliminaciones de grupos protectores; formación de Grignard y reacción con un electrófilo; acoplamientos cruzados mediados por metales incluyendo pero no limitados a reacciones de Buckwald, Suzuki y Sonigashira; halogenaciones y otras reacciones de sustitución aromáticas electrófilas; formaciones de sales de diazonio y reacciones de esta especie; eterificaciones; condensaciones ciclativas, deshidrataciones, oxidaciones y reducciones que conducen a grupos heteroarilo; metalaciones y transmetalaciones de arilo y reacción de las especies de arilo-metal resultantes con un electrófilo tal como un cloruro de ácido o una amida de Weinreb; amidaciones; esterificaciones; reacción de sustitución nucleofílica; alquilaciones; acilaciones; formación de sulfonamida; clorosulfonilaciones; e hidrólisis de ésteres e hidrólisis relacionadas.

Algunas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas y todas estas variantes de estos compuestos están dentro del alcance de la invención.

En las descripciones de las síntesis que siguen, algunos precursores se obtuvieron de fuentes comerciales. Estas fuentes comerciales incluyen Aldrich Chemical Co., Acros Organics, Ryan Scientific Incorporated, Oakwood Products Incorporated, Lancaster Chemicals, Sigma Chemical Co., Lancaster Chemical Co., TCI-America, Alfa Aesar, Davos Chemicals, y GFS Chemicals.

Los compuestos de la invención, incluyendo los enumerados en la tabla de actividades, se pueden elaborar mediante los métodos y enfoques descritos en la sección experimental siguiente, y mediante el uso de transformaciones de química orgánica normalizadas que son bien conocidas por los expertos en la técnica.

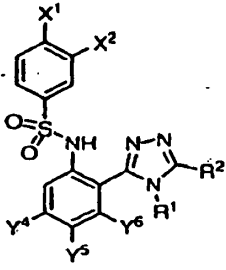



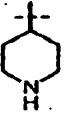
Ejemplos


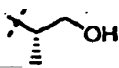
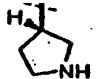






Los compuestos anteriores y otros compuestos dentro del alcance de esta invención se pueden elaborar y someter a ensayo para determinar su actividad utilizando los siguientes procedimientos.








Los compuestos ilustrativos utilizados en el método y en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 1. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en la Tabla 1 también son útiles en el método y en las composiciones farmacéuticas de la invención.

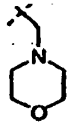
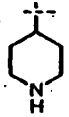








5


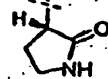
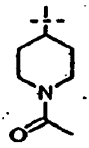
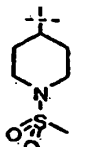
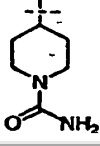



Tabla 1 : Compuestos Ilustrativos













	X ¹	X ²	Y ⁴	Y ⁵	Y ⁶	R ¹	R ²
	 <p>(I)</p>						
1	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	H
2	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Ph	H
3	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	Me
4	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Ph	Me
5	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Et	Me
6	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	Me
7	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	ciclopropilo	Me
8	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	<i>i</i> -Pr
9	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
10	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH ₂ OCH ₃
11	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pe	<i>i</i> -Pr
12	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
13	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	Et
14	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	ciclopentilo	Me
15	<i>Oi</i> -Pr	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	Me
16	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
17	<i>Oi</i> -Pr	H	H	Cl	H	Et	Me
18	<i>t</i> -Bu	H	Cl	H	H	<i>i</i> -Pr	H
19	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Bu	Me
20	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me





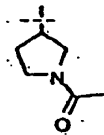




21	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		-CH ₂ OCH ₃
22	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H	Et	H
23	<i>t</i> -Bu	H	F	H	H	Et	H
24	<i>t</i> -Bu	H	F	H	H	<i>i</i> -Pr	Me
25	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	F	Et H	
26	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
27	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃	Me
28	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	F	Me	Me
29	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	F	Et	Me
30	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	H
31	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Et	H
32	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
33	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
34	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
35	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
36	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	Me
37	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H		H
38	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Et	Et
39	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ (CH ₃) ₂
40	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
41	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
42	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H		H
43	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Et	<i>i</i> -Pr
44	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H



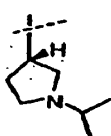


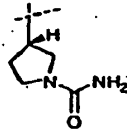
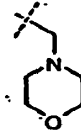
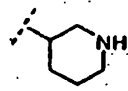
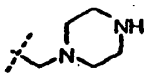
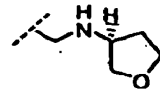
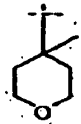
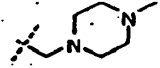
							
45	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH ₃
46	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	
47	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		Et
48	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH ₂ CH ₃
49	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂
50	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH(CH ₂ CH ₂)
51	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ OCH ₃
52	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		-CH ₂ OCH ₃
53	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
54	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
55	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)NH ₂
56	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)NHCH ₃
57	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(CH ₃) ₂ OH
58	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-C(O)CH ₃
59	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH(OH)CH ₃
60	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
61	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
62	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ H ₂ OCH ₃
63	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
64	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ C(O)OCH ₂ CH ₃
65	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH
66	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	

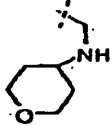
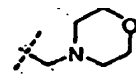
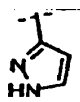
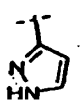

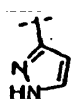
							
67	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ SO ₂ CH ₃
68	<i>O</i> - <i>i</i> -Pr	H	H	Cl	H	Me	Me
69	<i>O</i> - <i>i</i> -Pr	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	H
70	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
71	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H	Et	Me
72	<i>t</i> -Bu	H	F	H	H	Me	Me
73	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
74	<i>t</i> -Bu	H	F	H	H	Et	Me
75	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
76	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	H
77	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H		Me
78	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	<i>i</i> -Pr	H
79	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
80	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		Me
81	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		<i>i</i> -Pr
82	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	<i>i</i> -Pr	
83	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	-CH ₂ H ₂ NH ₂	Me
84	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	ciclobutilo	Me
85	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H

86	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	-CF ₃
87	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Et	<i>i</i> -Pr
88	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		Et
89	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃
90	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
91	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
92	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	NH ₂
93	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
94	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
95	<i>t</i> -Bu	H	Cl	H	H	<i>i</i> -Pr	Me
96	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ OCH ₃
97	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	2-piridil
98	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	<i>i</i> -Pr	-CH ₂ N(CH ₃) ₂
99	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
100	<i>t</i> -Bu	H	F	F	H	Me	Me
101	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
102	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
103	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH ₂ OCH(CH ₃) ₂
104	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H

							
118	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	Et
106	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		Me
107	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ OCH ₃
108	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
109	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
110	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	Et
111	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
112	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
113	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
114	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
115	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
116	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
117	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
118	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		<i>i</i> -Pr
119	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Et

							
120	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		H
121	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
122	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
123	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ OH
124	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
125	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	Me
126	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ NNCH ₃	Me
127	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
128	<i>t</i> -Bu	H	H	CN	H	Me	Et
129	<i>t</i> -Bu	H	H	-C(O)NH ₂	H	Me	Et
130	<i>t</i> -Bu	H	H	-CO ₂ H	H	Me	Et
131	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
132	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH ₃
133	<i>t</i> -Bu	H	H	-CO ₂ Me	H	Me	Et
134	<i>O</i> - <i>i</i> Pr	H	H	Cl	H		H
135		F	H	Cl	H	Me	Me
136	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
137	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	-CH ₂ CH ₂ OH
138	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	-CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂

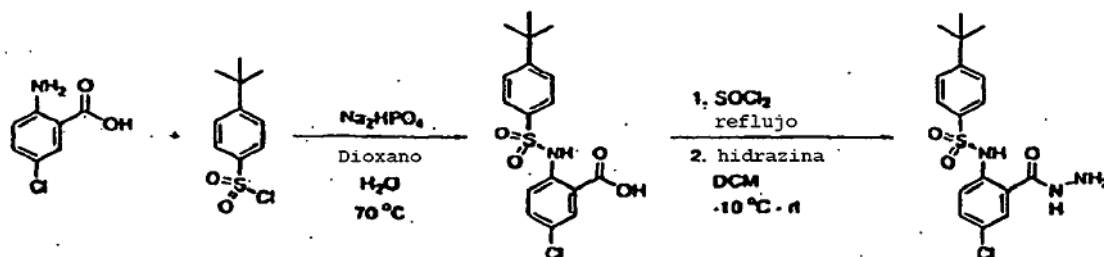
139	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
140	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
141	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		
142		H	H	Cl	H		
143	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		
144	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H	Me	
145	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
146	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H		<i>i</i> -Pr
147	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	NH Me	
148	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
149	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ O CH ₃
150	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	<i>i</i> -Pr	
151	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	

152	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	Me	
153	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		H
154	<i>t</i> -Bu	H	F	Cl	H	<i>i</i> -Pr	
155	<i>t</i> -Bu	H	H	Cl	H		Me
156	<i>t</i> -Bu	H	Cl	H	H	CH=CH-CH=N-	
157	Cl	CF ₃	Cl	H	H		H
158	Cl	CF ₃	Cl	H	H		H
159	Cl	CF ₃	Cl	H	H	Ph	H
160	Cl	CF ₃	Cl	F	H		H
161	Cl	CF ₃	Cl	F	H		-CONH ₂

Los compuestos anteriores y otros dentro del alcance de esta invención se pueden elaborar y someter a ensayo para determinar su actividad utilizando los procedimientos siguientes.

5

Procedimiento General A - ilustrado para 4-*tert*-Butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonilfenil)bencenosulfonamida



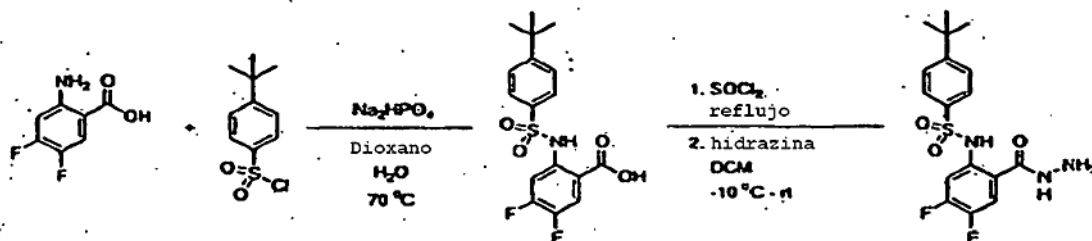
Etapa 1: Se añadió ácido 2-amino-5-clorobenzoico (200 g, 1,17 moles) a una disolución de hidrogenofosfato de

5 sodio (497 g, 3,50 moles) en agua (2,4 L) a 70°C y se agitó hasta su homogeneidad (-10 min). Se añadió cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (353 g, 1,52 moles), disuelto en 800 mL *p*-dioxano, a la disolución en anilina con agitación en una corriente estacionaria a lo largo de un período de 1/2 hora por medio de un embudo de adición de 1 litro. La mezcla resultante se agitó a 70°C durante la noche. El día siguiente, después de la verificación mediante LCMS del consumo de la anilina, la mezcla de reacción se dividió en dos porciones iguales para facilitar su manipulación. Cada porción se vertió en una corriente lenta en dos litros de HCl/H₂O 2 M con agitación rápida en un matraz Erlenmeyer de cuatro litros. El precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío y se lavó bien con agua. El precipitado de cada porción se combinó con posterioridad y se secó a vacío para proporcionar 320 g de ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-benzoico en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento 87%); tiempo de retención para la HPLC = 2,76 minutos (Agilent Zorbax SB-C18, 2,1X50 mm, 5μ, 35°C, utilizando una velocidad de flujo de 1 mL/min, un gradiente de B de 20 - 100% de 2,5 minutos con un lavado de B al 100% de 1,1 minuto (A = ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo al 5%/agua al 94,9%, B = ácido fórmico al 0,08% /agua al 5%/acetonitrilo al 94,9%)); EM (ES) M+H esperado 368,0, encontrado 368,0.

15 Etapa 2. Se introdujo cloruro de tionilo (300 mL, 4,11 moles) en un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con una varilla agitadora magnética. Se añadió ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-benzoico (80 g, 218 mmoles) con agitación rápida y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se verificó mediante la adición de unas pocas gotas de la mezcla de reacción en -1 mL de dimetilamina 2,0 M en THF, seguido de análisis de LCMS. La conversión completa en la dimetilamida se observó a las 1,25 h. La mezcla bruta se concentró con posterioridad a vacío para producir un aceite espeso de color amarillo que se disolvió después en 100 mL tolueno y se concentró de nuevo para generar cloruro de 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-benzoilo en forma de un sólido de color amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

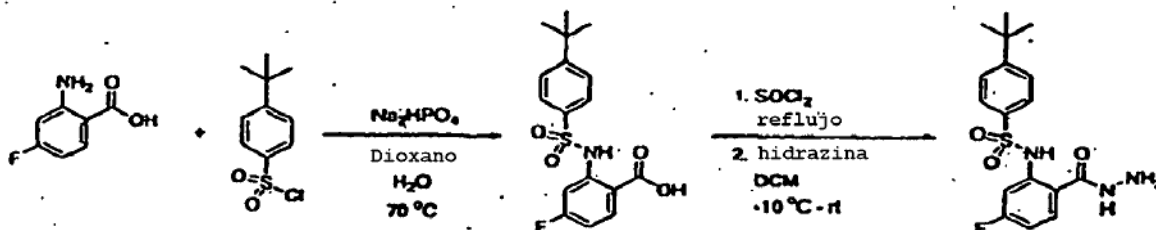
25 Etapa 3: El cloruro de 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-clorobenzoilo bruto se disolvió en diclorometano (300 mL) y se transfirió a un embudo de adición. El hidrato de hidrazina (212 mL, 4,35 moles), disuelto en 1,2 L de diclorometano en un matraz Erlenmeyer de 4 L, se enfrió a -10°C en un baño de hielo seco - acetona y la disolución de cloruro de acilo se añadió en una corriente lenta a la disolución de hidrazina en agitación a lo largo de un período de 15 minutos. El baño frío se retiró con posterioridad después de la adición y el análisis de LCMS a los 15 minutos indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción resultante se sofocó con agua (500 mL), dando como resultado un voluminoso precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se suspendió en 800 mL acetato de etilo y se añadió ácido acético mientras se agitaba hasta que se formó una solución homogénea. La disolución se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 3 X 100 mL de agua. Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para producir 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida (71 g) con un rendimiento de 85%; tiempo de retención para la HPLC = 2,49 minutos; EM (ES) M+H esperado 382,0, encontrado 382,0.

4-terc-Butil-(4,5-difluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida

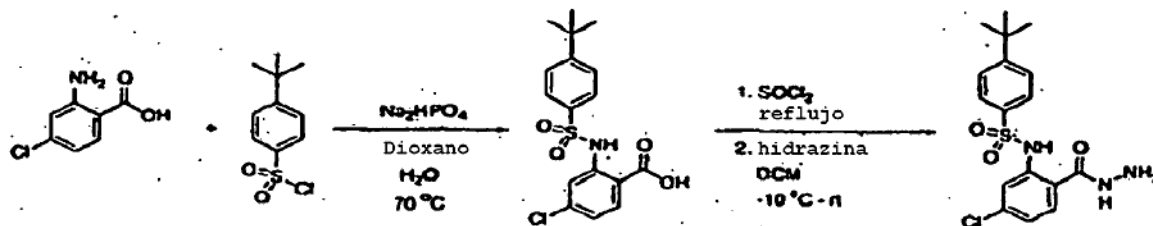


40 La 4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-4,5-difluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general A.

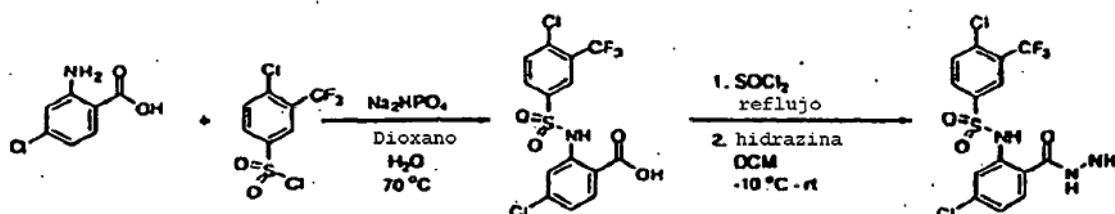
4-terc-Butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida



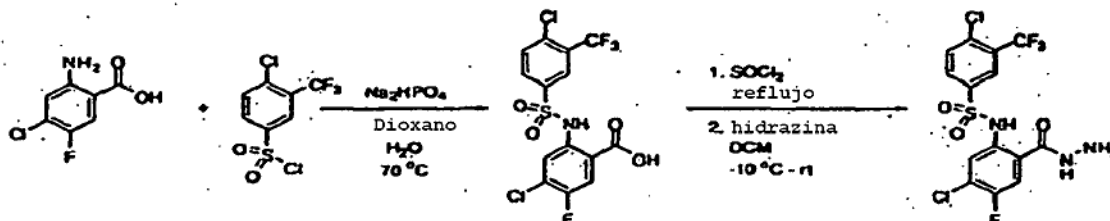
45 La 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general A.

4-terc-butil-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida

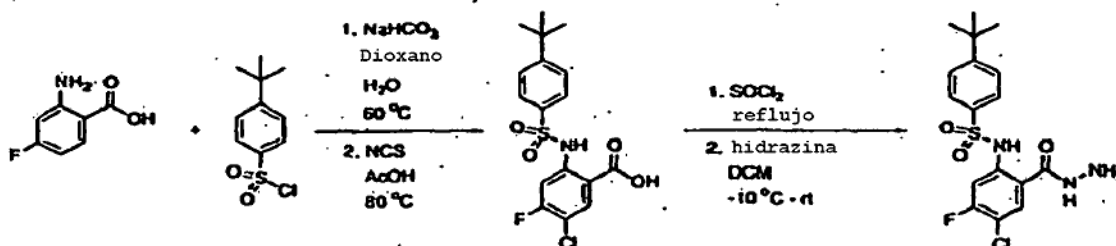
5 La 4-terc-Butil-N-(5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general A.

4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

10 La 4-Cloro-N-(5-cloro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-4-clorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general A.

4-Cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida

15 La 4-cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-4-cloro-5-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general A.

Procedimiento General B como se ha ilustrado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida

20 Etapa 1: Se añadió ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (25 g, 161 mmoles) a una disolución de bicarbonato de sodio (54,1 g, 645 mmoles) en agua (2,4 L) a temperatura ambiente y se agitó hasta su homogeneidad. La disolución resultante se calentó a 60 °C en un baño de aceite. Con posterioridad se añadió gota a gota cloruro de 4-terc-butilbencenosulfonilo (45,0 g, 193 mmoles), disuelto en 200 mL de *p*-dioxano, a la disolución de anilina en agitación en una corriente estacionaria a lo largo de un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. El día siguiente, después de la verificación mediante LCMS del consumo de la anilina, la disolución se vertió en una corriente lenta en un litro de 2 M HCl/H₂O en rápida agitación. El precipitado resultante se recogió mediante filtración a vacío, se lavó cuidadosamente con agua, y se secó a vacío para proporcionar 46 g de ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-4-fluoro-benzoico en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento 82%); tiempo de retención para la HPLC = 2,68; MS-(ES) M+H esperado 352,0, encontrado 352,0.

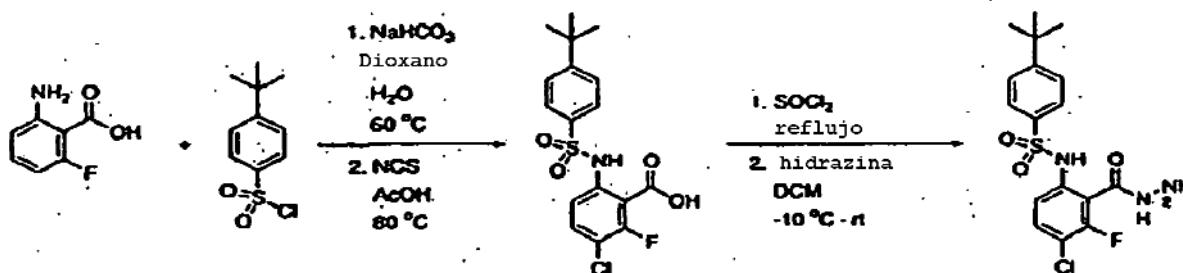
30

Etapa 2: Se añadió ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-4-fluoro-benzoico (23 g, 65,5 mmoles) a 230 mL de ácido acético en agitación en un matraz de fondo redondo de 500 mL. Después se añadió N-clorosuccinimida (17,5 g, 131 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de N₂. Se determinó que se había completado la reacción en siete horas de acuerdo con el análisis LCMS. El baño de caliente se retiró con posterioridad y la reacción se sofocó a través de la adición de 250 mL de una disolución al 50% de metabisulfito de sodio. La mezcla formó inmediatamente una suspensión espesa de color blanco que se dejó agitando durante aproximadamente 15 minutos. La filtración a vacío de la suspensión dio como resultado un sólido de color blanco que se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó a vacío para generar 22 g de ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-benzoico (sólido de color blanco, rendimiento 87%): tiempo de retención para la HPLC = 2,87 minutos; EM (ES) M+H esperado 386,0, encontrado 386,0.

Etapa 3: Se introdujo cloruro de tionilo (220 mL, 3,02 moles) en un matraz de fondo redondo de 1 L equipado con una varilla agitadora magnética. Se añadió ácido 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-benzoico (22 g, 57,0 mmoles) con agitación rápida y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se verificó mediante la adición de unas pocas gotas de la mezcla de reacción en -1 mL de dimetilamina 2-0 M en THF, seguido de análisis de LCMS. La conversión completa en la dimetilamida se observó a las 1,25 h. La mezcla bruta se concentró con posterioridad a vacío para producir un aceite de color naranja. Se añadió al matraz hexano (50 mL) y la mezcla se concentró de nuevo para proporcionar cloruro de 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-benzoilo en forma de un sólido cristalino de color naranja que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

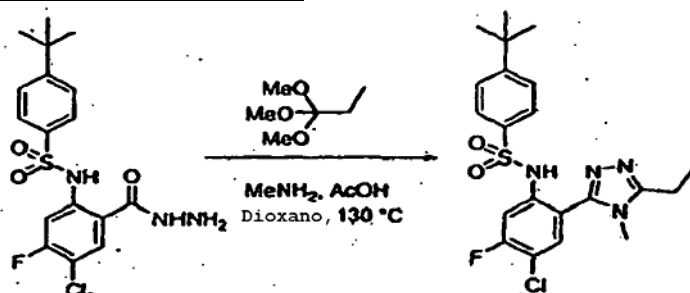
Etapa 4: El cloruro de 2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino-5-cloro-4-fluoro-benzoilo bruto (57,0 mmoles) se disolvió en diclorometano (100 mL) y se transfirió a un embudo de adición. La hidrazina anhidra (44 mL, 1,38 moles), disuelta en 300 mL de diclorometano en un matraz Erlenmeyer de un litro, se enfrió a -10°C en un baño de hielo seco - acetona y se añadió la disolución de cloruro de acilo en una corriente lenta a la disolución de hidrazina en agitación a lo largo de un período de 15 minutos. El baño frío se retiró con posterioridad después de la adición y el análisis de LCMS a los 15 minutos indicó que se habían completado las reacciones. La mezcla de reacción resultante se sofocó con agua (200 mL), dando como resultado un voluminoso precipitado de color blanco que se recogió mediante filtración a vacío. El precipitado se suspendió en 500 mL acetato de etilo y se añadió ácido acético mientras se agitaba hasta que se formó una disolución homogénea. La disolución se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 2 X 50 mL de agua. Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para producir 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-bencenosulfonamida (16 g) con un rendimiento de 71%: tiempo de retención para la HPLC = 2,63 minutos; EM (ES) M+H esperado 400,0, encontrado 400,0.

4-terc-Butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil) bencenosulfonamida



La 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)bencenosulfonamida se sintetizó a partir de ácido 2-amino-6-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento general B.

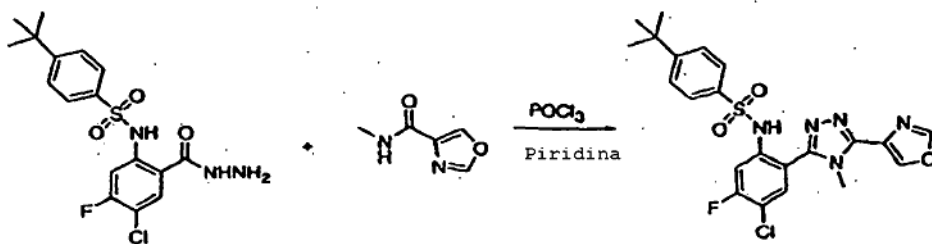
Procedimiento General C como se ha ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-

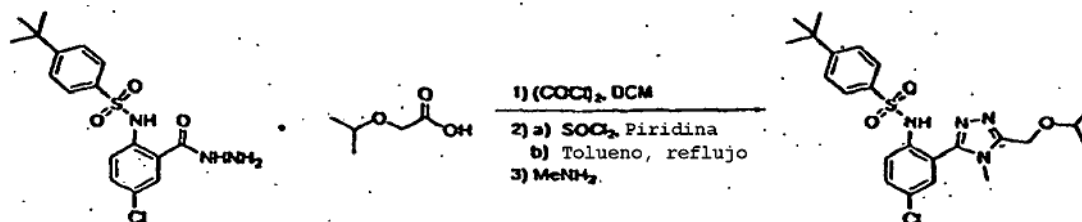
bencenosulfonamida (1,0 g, 2,51 mmoles) y ortopropionato de trimetilo (0,534 mL, 3,76 mmoles), y a continuación se agitó durante 1 h a 45°C. A la mezcla de reacción anterior se le añadió metilamina (3,75 mL, 2,0 M en THF), AcOH (0,125 mL), y dioxano (10 mL). El vial se selló, se calentó a 130°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C para inducir la precipitación del producto. El sólido resultante de color blanco se filtró y se disolvió en EtOAc (50 mL). La materia orgánica se lavaron con posterioridad con una disolución saturada de NaHCO₃ (25 mL), una disolución saturada de NH₄Cl (25 mL), agua (25 mL), y salmuera (25 mL); se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,3 g) con un rendimiento de 27%: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7:57 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 3:32 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,30 (s, 9H), EM (ES) M+H esperado 451,0, encontrado 451,0.

Procedimiento General D ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-[4-metil-5-oxazol-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con metilamido de ácido oxazol-4-carboxílico (132 mg, 1,0 mmoles), POCl₃ (0,27 mL, 3 mmoles), piridina (0,48 mL, 6 mmoles) y CH₃CN (10 mL). El vial se selló, se calentó a 40°C, y se agitó durante cuatro horas. Las sustancias volátiles se evacuaron después a vacío y al residuo se le añadieron 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (400 mg, 1,0 mmoles), diisopropilamina (2,0 mL), y dioxano (2,0 mL). El vial se selló, se calentó a 130°C, y se agitó durante dos horas. Las sustancias volátiles se eliminaron después a vacío, y el residuo se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice y a continuación HPLC para proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-oxazol-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco. RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), EM (ES) M+H esperado 490,1, encontrado 490,0.

Procedimiento General E ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-isopropoximetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida



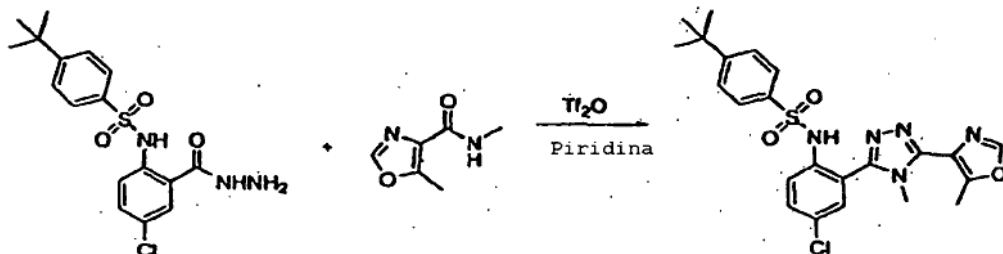
Etapa 1: Se añadió cloruro de oxalilo (0,1,9 mL, 2,20 mmoles) a una disolución de ácido isopropoxiacético (200 mg, 1,69 mmoles) en diclorometano (17 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se añadieron 3 mL de THF. La disolución en cloruro de ácido se añadió lentamente con posterioridad a una disolución de 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (645 mg, 1,69 mmoles) en 10 mL de THF a 0°C. Después de agitar la reacción durante 1 h, ésta se sofocó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y diclorometano (2x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 0 a 100% en hexano) para producir 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(N'(2-isopropoxi-acetil)-hidrazinocarbonyl)-fenil)-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: Se añadió cloruro de tionilo a una disolución de 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-[N'(2-isopropoxi-acetil)-hidrazinocarbonyl]-fenil)-bencenosulfonamida (150 mg, 0,312 mmoles) y piridina (66 µL, 0,811 mmoles) en éter dietílico (3 mL). La disolución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente seguido de la eliminación de las sustancias volátiles a vacío. Con posterioridad se añadieron 2 mL de tolueno y la reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La disolución resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 0 a 50% en hexano) para proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-isopropoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3: En un recipiente a presión, se calentaron 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-isopropoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-

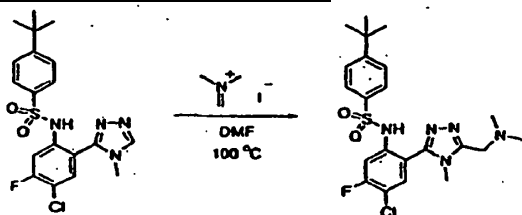
fenil]-bencenosulfonamida (71 mg, 0,15 mmoles) y metilamina (40% en H₂O, 1,5 mL, 0,6 mmoles) a 1,35°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 0 a 50% en hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 477,2, encontrado 477,1.

5 Procedimiento General F ilustrado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-[4-metil-5-(5-metil-oxazol-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida



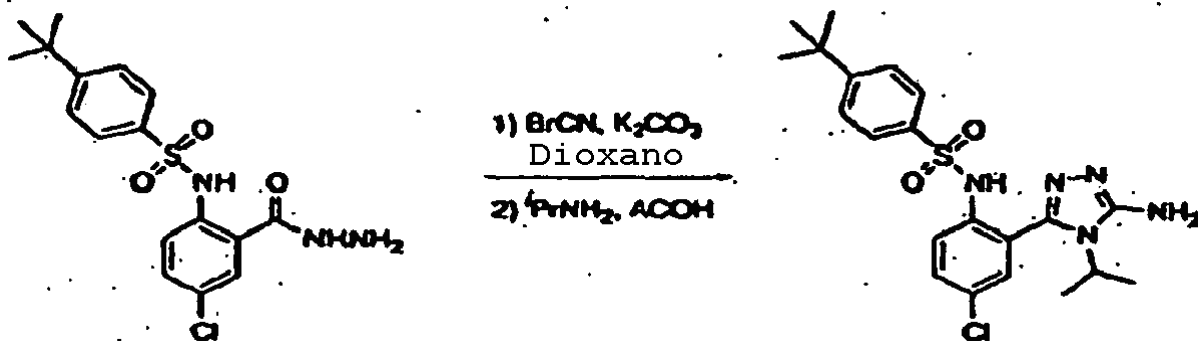
10 A vial se cargó con metilamiduro de ácido 5-metil-oxazol-4-carboxílico (71 mg, 0,5 mmoles), piridina (0,12 mL, 1,5 mmoles), y diclorometano anhidro (2,5 mL). El recipiente de reacción se enfrió a -40°C y se añadió anhídrido de trifluorometanosulfonilo (0,11 mL, 0,65 mmoles). La reacción se templó con posterioridad a -10°C a lo largo de 2,5 h y a continuación se añadió 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (191 mg, 0,5 mmoles). La reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. El disolvente se concentró a vacío y se añadieron etanol (5 mL) y diisopropilamina (0,5 mL) y la disolución se agitó a 90°C durante la noche. El día siguiente, la reacción se concentró a vacío y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 10 a 100% y hexano), seguido de HPLC preparativa (gradiente de MeCN de 10 a 90% - agua) para producir el compuesto del título: EM (ES) M+H esperado 486,1, encontrado 486,0.

20 Procedimiento General G ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida



25 Un matraz en forma de pera de 25 mL se cargó con 4-terc-butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento general C) (75 mg, 0,18 mmoles), yoduro de N,N-dimetilmetileniminio (43 mg, 0,23 mmoles), y DMF (0,44 mL). El matraz se calentó a 100°C y se agitó durante la noche. El día siguiente, el disolvente se evacuó a vacío y el residuo se purificó vía HPLC para proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-dimetilaminometil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,28 (d, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,33 (s, 9H), EM (ES) M+H esperado 480,2, encontrado 480,1.

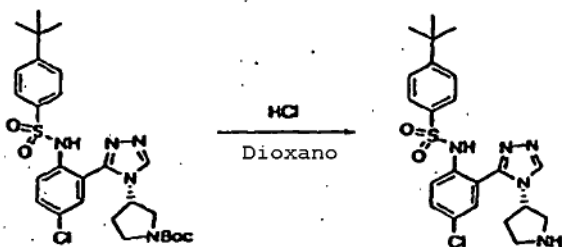
30 Procedimiento General H ilustrado para N-[2-(5-Amino-4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-fenil]-4-terc-butil-bencenosulfonamida



35 Se añadió bromuro de cianógeno (111 mg, 1,05 mmoles) a una disolución de 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (200 mg, 0,524 mmoles) y carbonato de potasio (145 mg, 1,05 mmoles)

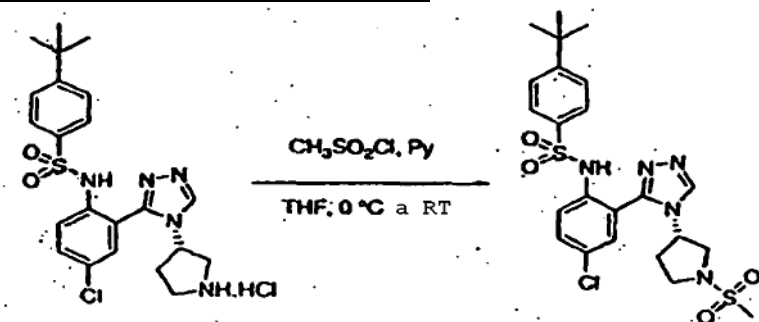
en dioxano (2 mL) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadieron isopropilamina (0,18 mL, 2,09 mmoles) y ácido acético (0,15 mL) y la reacción se calentó a 135°C durante 18 h adicionales. La disolución resultante se repartió entre acetato de etilo/agua y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó finalmente mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 10 a 100% y hexano) después HPLC preparativa (gradiente de MeCN de 10 a 90% - agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 448,2, encontrado 448,1.

Procedimiento General I ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida



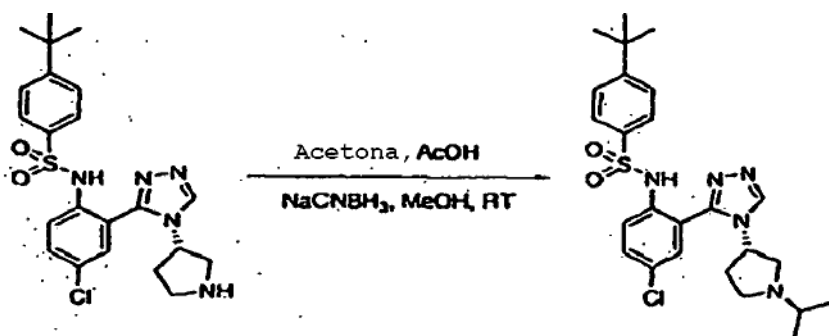
Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con éster terc-butílico de ácido 3-{3-[2-(4-terc-butilbencenosulfonilamino)-5-cloro-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il}-pirrolidino-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento general C, 750 mg, 1,34 mmoles), seguido de la adición de HCl en dioxano (13 mL, 4,0 M). La disolución homogénea se agitó durante la noche, el disolvente se evacuó a vacío, y el residuo se purificó vía HPLC para proporcionar 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,02 (s, 1H), 9,67 (s ancho, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,12 (s ancho, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51-7,61 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 4,72 (quint, 1H), 3,35-3,62 (m, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), EM (ES) M+H esperado 460,2, encontrado 460,1.

Procedimiento General J ilustrado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-[(S)-4-(1-metanosulfonil-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida



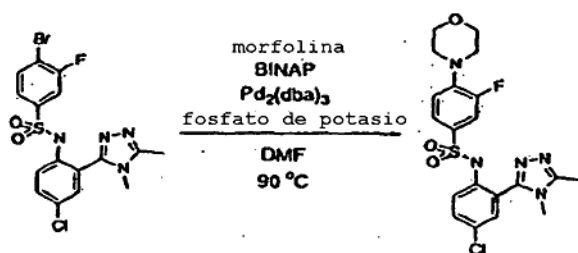
A hidrocloreuro de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (0,25 g, 0,505 mmoles) en THF (8 mL) se le añadió piridina (0,60 mL, 7,4 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con posterioridad a 0°C, se añadió (0,595 mL, 7,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El día siguiente, las sustancias volátiles se evaporaron y el residuo resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía automática en fase normal (utilizando EtOAc 50 → 100% en hexanos) para obtener el compuesto del título (0,183 g) con un rendimiento de 67,5%: EM (ES) M+H esperado 538,0, encontrado 538,1.

Procedimiento General K ilustrado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-2-[(S)-4-(1-isopropil-pirrolidin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida



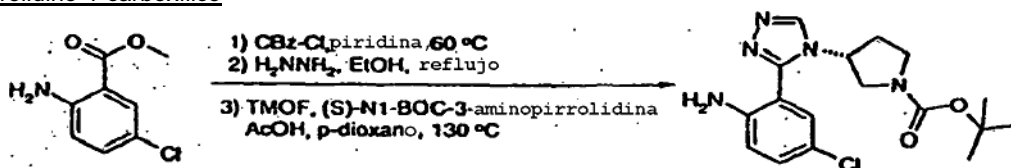
A una disolución refrigerada de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (200 mg, 0,43 mmoles) en MeOH (5 ml) se le añadió (0,048 mL, 0,65 mmoles) y a continuación NaCNBH₃ (0,054 g, 0,86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporó hasta sequedad, se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía automática en fase normal (MeOH al 50% en EtOAc) y a continuación HPLC preparativa (CH₃CN 20 → 95% en H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de polvo: EM (ES) M+H esperado 502,0, encontrado 502,1.

10 Procedimiento General L ilustrado para N-[4-Cloro-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-morfolin-4-il-bencenosulfonamida



Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-bromo-N-[4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-3-fluorobenzenosulfonamida (sintetizada de acuerdo con el procedimiento general C, 92 mg, 0,2 mmoles), fosfato de potasio monohidratado (276 mg, 1,2 mmoles), BINAP (30 mg, 0,048 mmoles), morfolina (87 mg, 1,0 mmoles), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,011 mmoles), y DMF (2 mL). El vial se selló y se agitó a 90°C durante 20 h. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (acetato de etilo de 10 a 100% y hexano) seguido de HPLC preparativa (gradiente de MeCN de 10 a 90% - agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃/HCl) δ 2,4 (s, 3H), 2,7-3,7 (m, 8 H), 3,8 (s, 3 H), 6,7 (d, 1 H), 7,1-7,3 (m, 3 H), 7,4 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H), EM (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,0.

Procedimiento General M ilustrado para éster terc-butílico de ácido 3-[(S)-3-(2-amino-5-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-pirrolidino-1-carboxílico



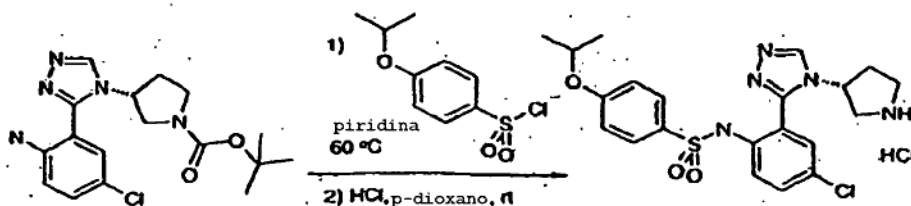
Etapa 1: El éster metílico de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (5 g, 27 mmoles) se disolvió en 36 mL de piridina. Después se añadió CBz-Cl (4,2 mL, 29,6 mmoles) y la disolución resultante se agitó a 60°C durante la noche. El día siguiente, en análisis de LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió con posterioridad en una corriente lenta en 200 mL de HCl 2 M /H₂O agitada rápidamente. La mezcla se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 2 X 50 mL de EtOAc. La fase acuosa se descartó y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 6 g de éster metílico de ácido 2-benciloxycarbonilamino-5-cloro-benzoico (aceite de color amarillo pálido, rendimiento 70%): tiempo de retención para la HPLC = 3,15 minutos; EM (ES) M+H esperado 320,0, encontrado 320,0.

Etapa 2: El éster metílico de ácido 2-benciloxycarbonilamino-5-cloro-benzoico (3 g, 9,4 mmoles) se disolvió en 30 mL de etanol. Se añadió hidrato de hidrazina (1,5 mL, 30,0 mmoles) y la disolución resultante se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas, a las que el análisis de LCMS mostró la conversión completa del éster así como la eliminación del grupo protector CBz. La mezcla de reacción se concentró con posterioridad a vacío para

proporcionar 1,6 g de hidrazida de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (sólido de color pardo claro, rendimiento 92%); tiempo de retención para la HPLC = 2,21; EM (ES) M+H esperado 186,0, encontrado 186,0.

5 Etapa 3: La hidrazida de ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (0,8 g, 4,3 mmoles) se disolvió en 8 mL *p*-dioxano- en un recipiente a presión de 15 mL. Se añadieron ortoformiato de trimetilo (0,71 mL, 6,5 mmoles), (S)-N₁-Boc-3-aminopirrolidina (4,0 g, 21,6 mmoles), y ácido acético (5 gotas) y la disolución resultante se calentó durante la noche en un baño de aceite a 130°C. La mezcla de reacción se concentró con posterioridad a vacío para producir un aceite espeso que se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó a través de cromatografía en columna (MeOH/DCM, gradiente de 0% a 15 %) para proporcionar 1,4 g de éster terc-butílico de ácido 3-[(S)-3-(2-amino-5-cloro-fenil)-[1,2,4]-triazol-4-il]-pirrolidino-1-carboxílico (semisólido de color blanco, rendimiento 77%): tiempo de retención para la HPLC= 1,98; EM (ES) M+H esperado 364,0, encontrado 364,1.

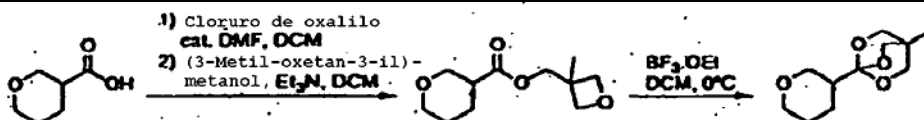
Procedimiento General N ilustrado para N-[4-Cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida



15 Etapa 1: El éster terc-butílico de ácido 3-[(S)-3-(2-amino-5-cloro-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il]-pirrolidino-1-carboxílico (50 mg, 0,137 mmoles) se disolvió en 0,5 mL de piridina en un vial de 4 mL. Se añadió cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (42 mg, 0,179 mmoles) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. Se añadió agua (-3 mL) a la mezcla de reacción lo que indujo la precipitación de un aceite viscoso. Las aguas madre se descartaron y el aceite se disolvió en -3 mL de acetonitrilo. La disolución resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar la sulfonamida deseada: tiempo de retención para la HPLC = 2,71 minutos; EM (ES) M+H esperado 562,0, encontrado 562,1.

25 Etapa 2: La sulfonamida anterior se disolvió en 1 mL de *p*-dioxano y se añadió HCl 4 M/*p*-dioxano (4 mL, 16 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, durante lo cual LCMS indicó la eliminación completa del grupo protector BOC. La mezcla de reacción se concentró con posterioridad a vacío para generar un aceite espeso, que se diluyó con 10 mL de acetonitrilo/H₂O y se liofilizó para proporcionar hidrocloreto de -N-[4-cloro-2-((S)-4-pirrolidin-3-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida: tiempo de retención para la HPLC = 1,67 minutos; EM (ES) M+H esperado 462,0, encontrado 462,4.

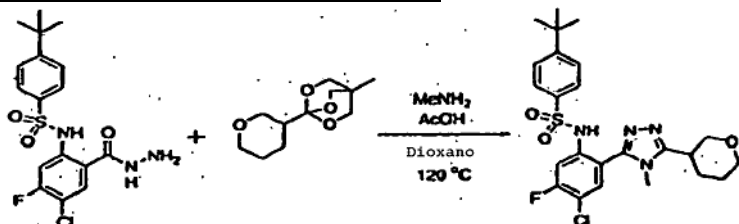
Procedimiento General O ilustrado para 4-Metil-1-(tetrahidropiran-3-il)-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]octano



35 Etapa 1: A una disolución agitada de ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (231 mg, 1,77 mmoles), en una atmósfera inerte, en 8 mL de DCM anhidro y 358 µL DMF se le añadió cloruro de oxalilo (155 µL, 1,77 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Esta disolución se añadió después a través de una jeringa a una disolución de 4 mL de OCM que contenía (3-metil-oxetan-3-il)-metanol (182 µL, 1,77 mmoles) y Et₃N (0,62 mL, 4,44 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó con posterioridad a vacío y el residuo resultante se volvió a disolver en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado, una solución de NH₄Cl, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron después sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar un producto bruto, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

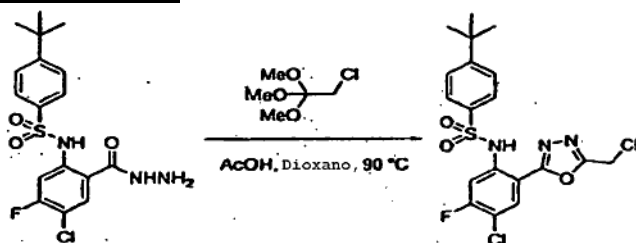
45 Etapa 2: El éster 3-metil-oxetan-3-ilmetílico de ácido tetrahidro-piran-3-carboxílico anterior (346 mg, 1,62 mmoles) se disolvió en 6 mL de DCM anhidro. A esta disolución a 0°C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió BF₃·OEt₂ (41 µL, 0,324 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante dos horas, después se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El día siguiente, se añadió Et₃N (0,23 mL, 91,6 mmoles) a 0°C para sofocar la reacción. Después de agitar durante 5 min, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NH₄Cl al 3%, NaHCO₃ saturado, y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron con posterioridad sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para proporcionar el ortoéster deseado.

Procedimiento General P ilustrado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[4-metil-5-(tetrahidro-piran-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-bencenosulfonamida



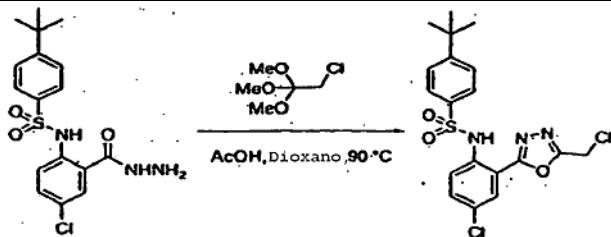
- 5 Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (253 mg, 0,633 mmoles), 4-metil-1-(tetrahidro-piran-3-il)-2,6,7-trioxabicyclo[2,2,2]octano (136 mg, 0,633 mmoles), metilamina (31 μ L, 0,886 mmoles), AcOH (51 μ L, 0,886 mmoles), y dioxano (1,0 mL). El vial se selló, se calentó a 120°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se evacuaron a vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice para proporcionar 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[4-metil-5-(tetrahidro-piran-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 507,1, encontrado 507,1.

Procedimiento General Q ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida



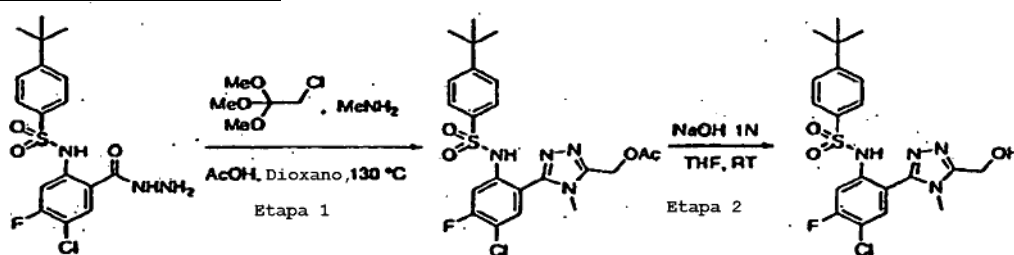
- 15 Se añadieron 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano (0,507 mL, 3,76 mmoles) y AcOH (1,5 mL) a 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonyl-fenil)-bencenosulfonamida (1,0 g, 2,51 mmoles) en dioxano (6 mL) y se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió con posterioridad a temperatura ambiente y se almacenó 1 día para promover la precipitación del producto. El sólido resultante de color blanco se filtró, se lavó con Et₂O (2 x 10 mL), y se secó a vacío para generar el compuesto del título (0,74 g) con un rendimiento de 65% en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 458,0, encontrado 458,3.

4-terc-Butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



- 25 La 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general Q: EM (ES) M+H esperado 440,0, encontrado 440,3.

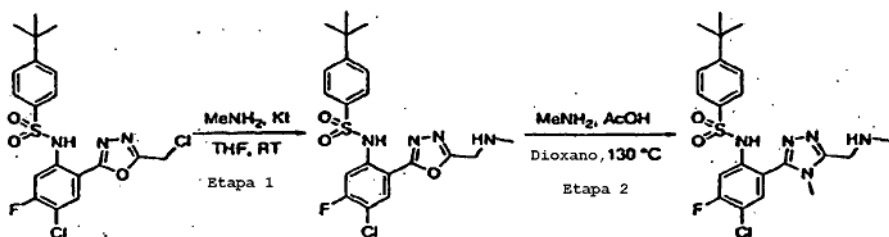
Procedimiento General R ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(5-hidroximetil-4H-metil-4H-1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida



Etapa 1: Se añadieron 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano (0,220 ML, 3,76 mmoles), MeNH₂ (0,625 mL, 2,0 M en THF) y AcOH (0,4 mL) a 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-bencenosulfonamida (0,50 g, 1,25 mmoles) en dioxano (5 mL) y se agitó durante 4 h a 130°C. La mezcla de reacción resultante se evaporó hasta sequedad, se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía automática en fase normal (EtOAc al 30% en hexanos) para proporcionar el 'triazol-acetato' como producto minoritario.

Etapa 2: A una disolución del 'triazol-acetato' (20 mg) en THF (2 mL) se le añadió NaOH acuoso 1 N (2 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Con posterioridad se añadió HCl 2 N (acuoso) (2 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía automática en fase normal (EtOAc al 50% en hexanos) para generar el compuesto del título en forma de polvo de color blanco después de la liofilización: EM (ES) M+H esperado 453,0, encontrado 453,1.

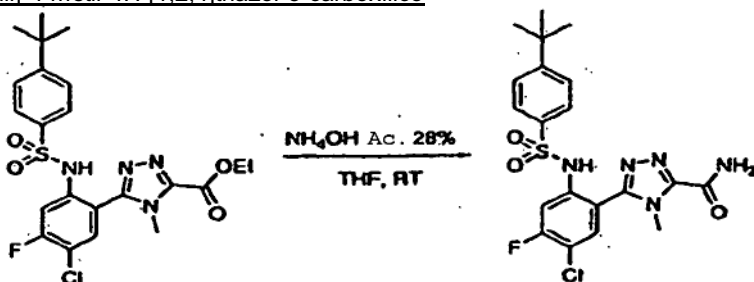
Procedimiento General S ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-metilaminometil-H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida



Etapa 1: A una disolución de 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (400 mg, 0,875 mmoles) en THF (5 mL) se le añadieron KI (0,145 g, 0,875 mmoles) y MeNH₂ (1,31 mL, 2,62 mmol, 2,0 M en THF). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío para proporcionar el 'metilaminometil-oxadiazol' deseado (400 mg) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento cuantitativo: EM (ES) M+H esperado 453,0, encontrado 453,0.

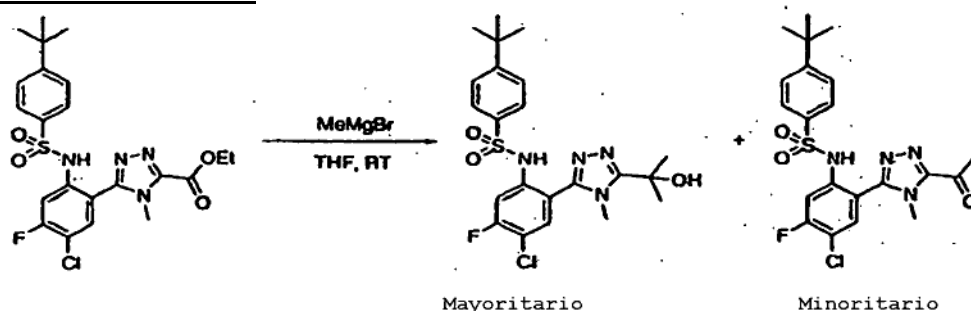
Etapa 2: Al oxadiazol intermedio (100 mg, 0,22 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadió MeNH₂ (1,1 mL, 2,0 M en THF), seguido de AcOH (0,125 mL). La disolución homogénea se calentó a 130°C y se agitó a durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL) y la capa orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (25 mL), se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío, y se purificó vía cromatografía en fase normal automática (MeOH al 5% en EtOAc). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de polvo: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, 1H), 7,60-7,52 (m, 4H), 7,0 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,58(s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,35 (s, 9H), EM (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,1.

Procedimiento General T ilustrado para amiduro de ácido 5-[2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico



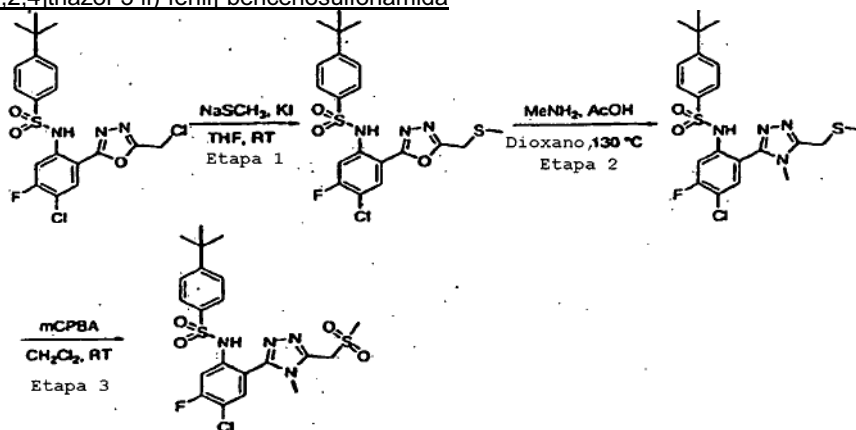
A un vial que contenía éster etílico de ácido etil-5-[2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general C, 100 mg, 0,202 mmoles) se le añadió THF (2 mL) y NH₄O al 28% en agua (2 mL), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con posterioridad con EtOAc (30 mL) y las sustancias orgánicas se lavaron con agua (2 × 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (gradiente de 50 → 100% de EtOAc en hexanos). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se eliminó. El producto aislado se disolvió en MeCN/H₂O y el disolvente se eliminó mediante liofilización para proporcionar el compuesto del título en forma de polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 466,0, encontrado 466,0.

Procedimiento General U ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida y N-[2-(5-Acetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-cloro-5-fluoro-fenil]-4-terc-butil-bencenosulfonamida



5 A una disolución de éster etílico de ácido etil-5-[2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general C, 100 mg, 0,254 mmoles) en THF (3 mL) a temperatura ambiente se añadió MeMgBr (3 mL, 3,0 M en Et₂O). La disolución resultante se agitó durante 30 min, seguido de la adición lenta una disolución acuosa saturada de NH₄Cl para sofocar el MeMgBr en exceso. La capa acuosa se extrajo con posterioridad con EtOAc (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron a vacío, y se purificaron mediante cromatografía automática en fase normal (EtOAc/hexanos) para proporcionar el alcohol terciario (0,026 g, rendimiento 21%) como producto mayoritario y la metilcetona como producto minoritario (0,020 g, rendimiento 17%): EM (ES) M+H (producto mayoritario) esperado 481,0, encontrado 481,0. EM (ES) M+H (producto minoritario) esperado 465,0, encontrado 465,0.

Procedimiento General V ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-(5-metansulfonilmetil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida

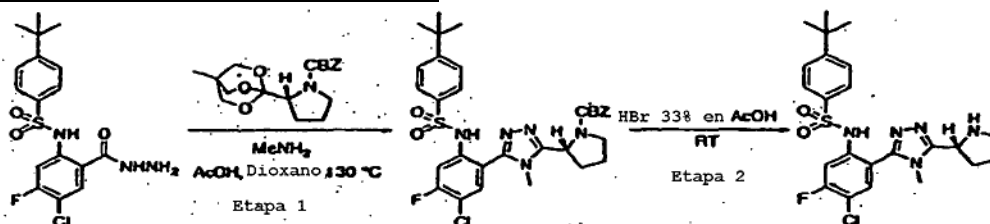


20 Etapa 1: Se añadieron KI (0,036 g, 0,218 mmoles), seguido de tiometóxido de sodio (0,046 g, 0,654 mmoles) a 4-terc-butil-N-[4-cloro-2-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-5-fluoro-fenil]-bencenosulfonamida (100 mg, 0,218 mmoles) en THF (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se diluyó con EtOAc (30 mL), y la capa orgánica se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío para generar el 'metiltioeter de oxadiazol' deseado (100 mg) en forma de un jarabe espeso de color amarillo con un rendimiento cuantitativo: EM (ES) M+H esperado 470,0, encontrado 470,0.

25 Etapa 2: Al 'metiltioeter de oxadiazol' anterior (100 mg, 0,21 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se le añadieron MeNH₂ (1,1 mL, 2,0 M en THF) y AcOH (0,128 mL) y la mezcla resultante se agitó a 130°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 mL), y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (25 mL), se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío, y se purificó a través de cromatografía de fase normal automática (EtOAc) para producir el 'metiltioeter de triazol' correspondiente: EM (ES) M+H esperado 483,0, encontrado 483,4.

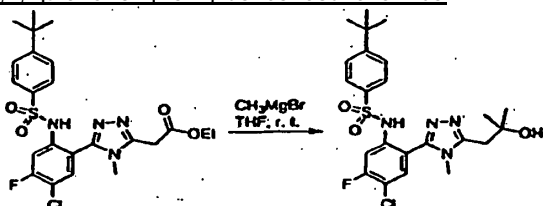
30 Etapa 3: A una disolución del 'metiltioeter de triazol' anterior (0,025 g, 0,05 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añadió mCPBA (0,027g, 0,155 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron a continuación y el producto se purificó utilizando HPLC preparativa (CH₃CN 20 → 95% en H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para generar el compuesto del título en forma de polvo de color amarillo: EM (ES) M+H esperado 515,0, encontrado 515,4.

Procedimiento General W ilustrado para 4-terc-Butil-N-[4-cloro-5-fluoro-2-((R)-4-metil-5-pirrolidin-2-il-4H-

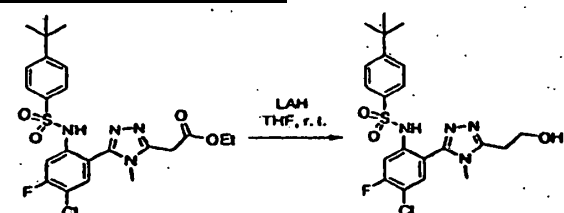
[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida

Etapa 1: El éster bencílico de ácido (R)-2-(4-metil-2,6,7-trioxo-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-pirrolidino-1-carboxílico (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general O, 0,296 g, 0,888 mmoles), MeNH₂ (0,888 mL, 2,0 M en THF), y AcOH (0,125 mL) se añadieron a 4-terc-butil-N-(4-cloro-3-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-bencenosulfonamida (0,236 g, 0,59 mmoles) en dioxano (5 mL) y la disolución se agitó durante la noche a 130°C. El día siguiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el triazol bruto resultante se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Al triazol bruto anterior se le añadió HBr al 33% en AcOH (3 mL) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El día siguiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH y se purificó vía HPLC preparativa (CH₃CN 20 → 95% en H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de polvo de color amarillo: EM (ES) M+H esperado 492,0, encontrado 492,4.

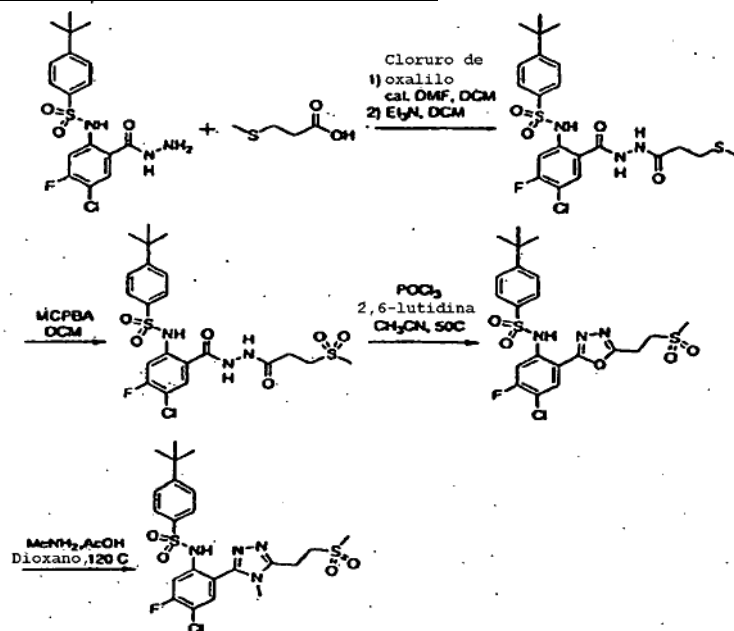
Procedimiento General X ilustrado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida

Un vial de centelleo DE 25 mL se cargó con éster etílico de ácido [5-{2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético (preparado de acuerdo con el procedimiento general P, 178 mg, 0,349 mmoles) en 7 mL de THF anhidro. A esta disolución en una atmósfera de nitrógeno se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,47 mL, 3,0 M en THF) a temperatura ambiente. Después del consumo completo de la sustancia de partida (vía LCMS), la reacción se sofocó mediante la adición de una solución de NH₄Cl. El disolvente se retiró con posterioridad a vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice para proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidroxi-2-metil-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 9,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 4,0 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,31 (s, 6H), EM (ES) M+H esperado 495,2, encontrado 495,4.

Procedimiento General Y ilustrado para 4-terc-Butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida

Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con éster etílico de ácido [5-{2-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-5-cloro-4-fluoro-fenil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acético (sintetizado de acuerdo con el procedimiento general P, 95 mg, 0,186 mmoles) en 2 mL de MeOH anhidro. A esta disolución en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de litio y aluminio (14 mg, 0,372 mmoles) a temperatura ambiente. El LCMS indicó que se había completado la reacción al cabo de 30 minutos y se añadió 1 mL de H₂SO₄ al 20%. El disolvente se retiró con posterioridad a vacío y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó después con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice para proporcionar 4-terc-butil-N-{4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil]-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 467,1, encontrado 467,4.

Procedimiento General Z ilustrado para 4-terc-Butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metanosulfonyl-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida



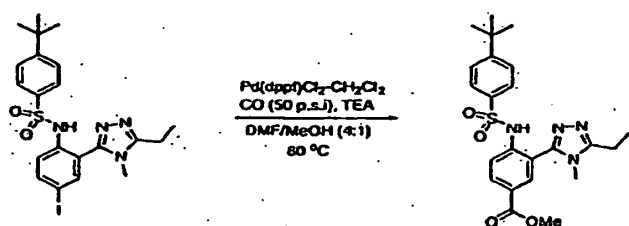
5 Etapa 1: A una disolución agitada de ácido 3-metilsulfanil-propiónico (120 mg, 1,0 mmoles) en una atmósfera inerte en 6 mL de DCM anhidro y DMF (200 μ L) se le añadió cloruro de oxalilo (89 μ L, 1,0 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se añadió a una disolución de 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-hidrazinocarbonil-fenil)-bencenosulfonamida (400 mg, 1,0 mmoles) y Et₃N (0,35 mL, 2,5 mmoles) a 0°C. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice para proporcionar 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[N'-(3-metilsulfanil-propionil)-hidrazinocarbonil]-fenil)-bencenosulfonamida en forma de aceite: EM (ES) M+H esperado 502,1, encontrado 502,0.

15 Etapa 2: A una disolución de la diamida anterior (422 mg, 0,841 mmoles) en 10 mL de DCM se le añadió ácido 3-cloroperoxisulfónico (386 mg, 1,72 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó con posterioridad a temperatura ambiente durante la noche. El día siguiente, el producto había precipitado de la disolución y se recogió a través de filtración a vacío y se utilizó directamente en la siguiente etapa: EM (ES) M+H esperado 534,1, encontrado 534,0.

20 Etapa 3: Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con la sulfona bruta anterior (307 mg, 0,574 mmoles), 2,6-lutidina (148 mg, 1,378 mmoles), POCl₃ (106 mg, 0,689 mmoles), y CH₃CN (1,0 mL). El vial se selló, se calentó a 50°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se evacuaron a vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía automática de gel de sílice para proporcionar 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metanosulfonyl-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-bencenosulfonamida en forma del producto deseado: EM (ES) M+H esperado 516,1, encontrado 516,0.

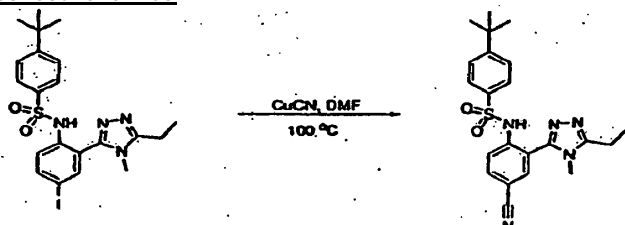
25 Etapa 4: Un vial de centelleo de 25 mL se cargó con 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metanosulfonyl-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-bencenosulfonamida (48 mg, 0,093 mmoles), metilamina (13 μ L, 0,372 mmoles), AcOH (21 μ L, 0,372 mmoles), y dioxano (1,0 mL). El vial se selló, se calentó a 120°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se evacuaron a vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice automática para proporcionar 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-[5-(2-metanosulfonyl-etil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-bencenosulfonamida en forma de polvo de color blanco: EM (ES) M+H esperado 529,1, encontrado 529,0.

35 Procedimiento General AA ilustrado para Éster metílico de ácido 4-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico



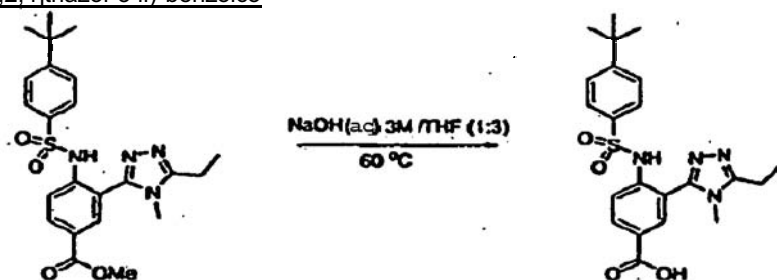
5 Un recipiente a presión de 15 mL se cargó con 4-terc-butil-*N*-[4-iodo-2-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento general C, 551 mg, 1,05 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con CH_2Cl_2 (1:1) (86 mg, 0,105 mmoles), trietilamina (290 μL , 2,1 mmoles), y DMF/MeOH (4:1) (5 mL). El recipiente se colocó en una atmósfera de de CO (3,52 Kg/cm² (50 psi)), se calentó a 80°C, y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y las sustancias orgánicas se lavaron dos veces con HCl 1 M. La disolución acuosa se extrajo después tres veces con EtOAc. Las extracciones con EtOAc se reunieron después y se lavaron con salmuera. El disolvente orgánico se eliminó después y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar éster metílico de ácido 4-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico en forma de una espuma de color amarillo: EM (ES) M+H esperado 467,2, encontrado 457,1.

Procedimiento General BB ilustrado para 4-terc-Butil-*N*-[4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-fenil]-bencenosulfonamida



15 Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con 4-terc-butil-*N*-[4-iodo-2-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento general C, 18 mg, 0,034 mmoles), CuCN (15 mg, 0,17 mmoles), y DMF (500 μL). La reacción se calentó después a 100°C y se agitó durante 48 horas. La disolución se diluyó después con EtOAc y se lavó con una disolución acuosa de EDTA (al 5% p/p). La capa orgánica se concentró después y el residuo se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 4-terc-butil-*N*-[4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color blanco: EM (ES) M+H esperado 424,2, encontrado 424,4.

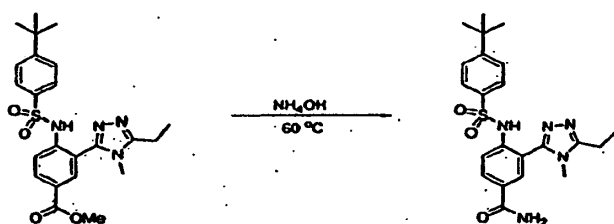
Procedimiento General CC ilustrado para Ácido 4-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico



25 Un vial de centelleo de 10 mL se cargó con 4-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico ácido Metilo éster (20 mg, 0,044 mmoles) y 3 M NaOH (ac)/THF (1:3)(1-5 mL). La reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío a aproximadamente 200 μL momento en el cual la disolución se purificó por medio de TLC preparativa para proporcionar ácido 4-(4-terc-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3 il)-benzoico en forma de un sólido de color amarillo claro: EM (ES) M+H esperado 443,2, encontrado 443,4.

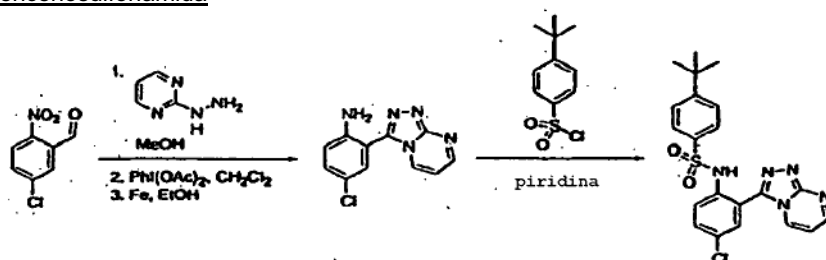
Procedimiento General DD ilustrado para 4-(4-terc-Butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida

35



Un vial de centelleo de 10 mL se cargó con éster metílico de ácido 4-(4-*tert*-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzoico (20 mg) 0,044 mmoles) y NH₃ al 30% en H₂O (1,5 mL). La reacción se calentó a 60°C y se agitó durante la noche. El día siguiente, las sustancias volátiles se eliminaron a vacío hasta aproximadamente 200 μ L momento en el cual la disolución se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar 4-(4-*tert*-butil-bencenosulfonilamino)-3-(5-etil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida en forma de un aceite incoloro: EM (ES) M+H esperado 442,2, encontrado 442,4.

Procedimiento General EE ilustrado para 4-*tert*-Butil-*N*-(4-cloro-2-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-3-il-fenil)-bencenosulfonamida



Etapa 1: Un vial de centelleo de 5 mL se cargó con 2-hidrazinopirimidina (61 mg, 0,55 mmoles), 2-nitro-5-clorobenzaldehído (112 mg, 0,60 mmoles) y MeOH (500 μ L) y se calentó a 60°C durante 30 minutos. El MeOH se eliminó después a vacío y el sólido resultante se lavó con Et₂O. El sólido bruto (30 mg) se suspendió después en CH₂Cl₂ (1 mL) y se añadió diacetato de yodobenceno (39 mg, 0,12 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después de lo cual disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se disolvió después en una disolución al 10% de NH₄Cl(ac) saturado en EtOH y después se añadió hierro (19 mg, 0,33 mmoles) y la reacción se agitó a 80°C durante 4 h. El disolvente se eliminó después a vacío y el producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 4-cloro-2-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-3-ilfenilamina en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 2: Un vial de centelleo de 4 mL se cargó con la anilina anterior (10 Mg, 0,04 mmoles), *tert*-butilfenilsulfonilo cloruro (11 mg, 0,05 mmoles), y piridina (300 μ L). La mezcla se templó con posterioridad a 60°C y se agitó durante la noche. El día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con HCl 1 N (acuoso). La capa orgánica se concentró después y el residuo obtenido se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar la sulfonamida deseada: EM (ES) M+H esperado 442,1, encontrado 442,3.

Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon mediante el procedimiento general indicado descrito antes. Los datos de EM (ES) [M+H]⁺ se recogieron y se compararon con el valor esperado para confirmar la identidad del compuesto.

Tabla 2 – Compuestos preparados mediante los Procedimientos Generales y Datos de EM.

Compuestos	Procedimiento General	[M+H] ⁺ esperado	[M+H] ⁺ encontrado
1	C	432,14	433,0
2	C	466,12	467,0
3	C	446,15	447,1
4	C	480,14	481,0
5	C	432,14	433,1
6	C	418,12	419,1
7	C	444,14	445,1
8	C	446,15	447,0
9	D	488,16	489,1
10	D	448,13	449,1

Compuestos	Procedimiento General	[M+H] ⁺ esperado	[M+H] ⁺ encontrado
11	C	74,19	475,1
12	C	488,16	489,1
13	C	460,17	461,1
114	C	472,17	473,1
15	C	448,13	449,1
16	C	470,13	471,1
17	C	434,12	435,0
18	C	432,14	433,1
19	C	460,17	461,1
20	I	487,18	488,1
21	D	518,18	519,1
22	C	420,14	421,1
23	C	402,15	403,1
24	C	430,18	431,1
25	C	436,11	437,0
26	C	462,15	463,0
27	C	489,16	490,1
28	C	436,11	437,0
29	C	450,13	451,1
30	C	404,11	405,0
31	C	418,12	419,0
32	I	459,15	460,1
33	D	474,15	475,0
34	D	474,15	425,0
35	C	460,13	461,0
36	C	436,11	437,1
37	I	461,17	462,0
38	C	446,15	447,1
39	G	479,16	480,1
40	D	471,11	472,0
41	P	462,15	463,1
42	C	462,15	463,1
43	C	460,17	461,1
44	I	491,16	492,1
45	S	465,14	466,1
46	D	516,20	517,1
47	C	506,16	507,0
48	S	479,16	480,0
49	S	493,17	494,1

Compuestos	Procedimiento General	[M+H] ⁺ esperado	[M+H] ⁺ encontrado
50	S	491,16	492,0
51	P	494,16	495,1
52	P	522,15	523,1
53	C	418,12	479,0
54	C	478,12	479,0
55	T	465,10	466,0
56	T	479,12	480,0
57	U	480,14	481,0
58	U	464,11	465,0
59	P	466,12	467,0
60	P	466,12	467,4
62	P	480,14	481,0
63	P	506,16	507,1
64	P	508,13	509,0
65	X	494,16	495,4
66	S	521,17	522,4
67	V	514,09	515,4
68	C	420,10	421,0
69	C	434,12	435,1
70	W	487,18	488,1
71	C	434,16	435,1
72	C	402,15	403,1
73	I	473,17	474,1
74	C	416,17	417,1
75	I	459,15	460,1
76	C	422,10	423,0
77	I	475,19	476,0
78	C	450,13	451,1
79	F	503,12	504,0
80	C	492,14	493,0
81	C	520,17	521,2
82	P	520,17	521,2
83	C	447,15	448,1
84	C	458,15	459,1
85	I	463,12	464,1
86	C	500,13	501,0
87	C	478,16	479,1
88	I	505,17	506,1
89	Z	528,11	529,0

Compuestos	Procedimiento General	[M+H] ⁺ esperado	[M+H] ⁺ encontrado
90	C	491,12	492,0
91	C	529,19	530,1
92	H	447,15	448,1
93	J	565,16	566,1
94	J	530,19	531,1
95	C	446,15	447,1
96	D	476,16	477,1
97	D	481,13	482,1
98	G	489,20	490,1
99	I	473,17	474,1
100	C	420,14	421,1
101	C	474,15	475,1
102	D	474,15	4751,1
103	E	476,16	477,1
104	C	474,15	475,1
105	C	432,14	433,1
106	I	491,16	492,1
107	P	466,12	467,1
108	C	492,14	493,1
109	I	477,14	478,1
110	C	450,13	451,1
111	D	489,10	490,0
112	I	401,16	492,1
113	I	473,17	474,1
114	I	487,18	488,2
115	P	492,14	493,1
116	P	506,16	507,1
117	F	485,13	4,86-0
118	I	501,20	502,1
119	I	487,18	488:1
120	C	478,12	479,1
121	S	505,17	506,1
122	S	491,16	492,1
123	R	452,11	453,0
124	C	515:18	516,1
125	C	475,18	476,1
126	C	461,17	462,1
127	I	473,17	474,1
128	BB	423,17	424,4

Compuestos	Procedimiento General	[M+H] ⁺ esperado	[M+H] ⁺ encontrado
129	DD	441,18	442,4
130	CC	442,17	443,4
131	I	445,13	446,0
132	S	447,15	448,4
133	AA	456,18	457,1
134	N	461,13	462,1
135	L	465,1,	466,0
136	C	466,12	467,4
137	Y	466,12	467,4
138	S	475,18	476,4
139	P	480,14	481,4
140	W	491,16	492,4
1,41	K	501,20	502,1
142	N	501,16	502,1
143	J	502,16	503,1
144	S	503,18	504,5
145	W	505,17	506,5
146	I	519:19	520,1
147	S	520,18	521,5
148	S	521,17	522,5
149	S	523,18	524,5
150	D	530,21	531,1
151	S	534,20	535,6
152	S	535,18	536,5
153	J	537-13	538:0
154	S	549,20	550,5
155	C	501,20	502,4
156	EE	441,1	442,1
157	C	502,00	502,9
158	C	516,01	516,9
159	C	512,01	512,9
160	C	51,9,99	520,9
161	T	563,00	563,9

Eficacia de la Medición de los Moduladores de Quimioquinas

Análisis In Vitro

5 Se pueden utilizar una diversidad de análisis para evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo análisis de señalización, análisis de migración, análisis de unión al ligando, y otros análisis de la respuesta celular. Los análisis de señalización de receptores de quimioquinas se pueden utilizar para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la señalización inducida por un ligando de CCR2 (p. ej. MCP-1) o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la señalización inducida por

10

- un ligando de CCR9 (p. ej. TECK). Se puede utilizar un análisis de migración para medir la capacidad de un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de quimioquina, para bloquear la migración celular mediada por quimioquinas *in vitro*. Se cree que lo último se asemeja a la migración celular inducida por quimioquinas *in vivo*. Se puede utilizar un análisis de unión al ligando para medir la capacidad de un compuesto, tal como un antagonista potencial de CCR2, para bloquear la interacción de MCP-1 con su receptor o un antagonista potencial de CCR9, para bloquear la interacción de TECK con su receptor.
- En un análisis adecuado, se utiliza una proteína quimioquina (aislada o recombinante) que tiene al menos una propiedad, actividad, o característica funcional de una proteína quimioquina de mamífero. La propiedad puede ser una propiedad de unión (por ejemplo, a un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (p. ej., la activación de una proteína G de mamífero, la inducción de un aumento rápido y transitorio de la concentración de ión calcio libre citosólico), una función de la respuesta celular (p. ej., la estimulación de la quimiotaxis o la liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos).
- El análisis puede ser un análisis basado en células que utiliza células transfectadas establemente o transitoriamente con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de quimioquina. También se pueden utilizar líneas celulares que expresan naturalmente la quimioquina. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un supuesto agente en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. La unión se puede detectar utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, se puede determinar el grado de unión con respecto a un control adecuado (por ejemplo, con respecto al fondo en ausencia de un supuesto agente, o con respecto a un ligando conocido). Opcionalmente, se puede utilizar una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor en lugar de las células completas.
- La detección de la unión o de la formación del complejo se puede detectar directamente o indirectamente. Por ejemplo, el supuesto agente se puede marcar con una marca adecuada (p. ej., una marca fluorescente, una marca quimioluminiscente, una marca isotópica, una marca enzimática) y la unión se puede determinar mediante la detección de la marca. La unión específica y/o competitiva se puede evaluar mediante estudios de competición o desplazamiento, utilizando un agente no marcado o un ligando (p. ej., MCP-1 o TECK) como competidor.
- Se pueden utilizar análisis de inhibición de la unión para evaluar los presentes compuestos. En estos análisis, los compuestos se evalúan como inhibidores de la unión al ligando utilizando, por ejemplo, MCP-1 o TECK. En una realización, el receptor CCR2 se pone en contacto con un ligando tal como MCP-1 y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., MCP-1) y se realiza una segunda medición de la unión. En otra realización, el receptor CCR9 se pone en contacto con un ligando tal como TECK y se realiza una medición de la unión al ligando. El receptor se pone después en contacto con un agente de ensayo en presencia de un ligando (p. ej., TECK) y se realiza una segunda medición de la unión. Una reducción del grado de unión al ligando es indicativa de inhibición de la unión por el agente de ensayo. Los análisis de inhibición de la unión se pueden llevar a cabo utilizando células completas que expresan la quimioquina, o una fracción de membrana de células que expresan la quimioquina.
- La unión de un receptor acoplado a proteína G, por ejemplo, a un agonista, puede dar como resultado un evento de señalización por el receptor. Por lo tanto, también se pueden utilizar análisis de señalización para evaluar los compuestos de la presente invención y la inducción de la función de señalización por un agente se puede verificar utilizando cualquier método adecuado. Por ejemplo, se pueden someter a ensayo la actividad de la proteína G, tal como la hidrólisis de GTP a GDP, o eventos de señalización tardíos desencadenados por la unión al receptor (véanse, por ejemplo, PCT/US97/15915; Neote et al., *Cell*, 72:415425 (1993); Van Riper et al., *J. Exp. Med.*, 177:851-856 (1993) y Dahinden et al., *J. Exp. Med.*, 179:751-756 (1994)).
- También se pueden utilizar análisis de quimiotaxis para valorar la función del receptor y evaluar los compuestos proporcionados en la presente memoria. Estos análisis están basados en la migración funcional de las células *in vitro* o *in vivo* inducida por un agente, y se pueden utilizar para valorar la unión y/o el efecto sobre la quimiotaxis de los ligandos, inhibidores, o agonistas. En la técnica se conocen una variedad de análisis de quimiotaxis, y se puede utilizar cualquier análisis adecuado para evaluar los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de los análisis adecuados incluyen los descritos en el documento PCT/US97/15915; Springer et al., documento WO 94/20142; Berman et al., *Immunol. Invest.*, 17:625-677 (1988); y Kavanaugh et al., *J. Immunol.*, 146:4149-4156 (1991)).
- Los análisis de señalización de calcio miden la concentración de calcio a lo largo del tiempo, preferiblemente antes y después de su unión al receptor. Estos análisis se pueden utilizar para cuantificar la generación de un mediador de la señalización del receptor, Ca^{++} , después de su unión al receptor (o su ausencia). Estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para generar el mediador de señalización del receptor mediante la unión a un receptor de interés. Asimismo, estos análisis son útiles para determinar la capacidad de un compuesto, por ejemplo los de la presente invención, para inhibir la generación del

mediador de señalización del receptor mediante la interferencia de la unión entre un receptor de interés y un ligando.

En los análisis de señalización con calcio utilizados para determinar la capacidad de un compuesto para interferir en la unión entre un receptor de quimioquina y un ligando de quimioquina conocido, las células que expresan el receptor de quimioquina CCR2 (células que expresan CCR2 tales como células THP-1 o células que expresan CCR9 tales como las células MOLT-4 de la línea de células T) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un antagonista potencial de quimioquina, a concentraciones crecientes. El número de células puede ser de 10^5 a 5×10^5 células por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La concentración del compuesto que se está sometiendo a ensayo puede oscilar de 0 a 100 μM . Después de un período de incubación (que puede oscilar de 5 a 60 minutos), las células tratadas se colocan en un Lector de Placas Formador de Imágenes Fluorométrico (FLIPR[®]) (asequible de Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El sistema FLIPR[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un método convencional para realizar análisis. Las células se estimulan después con una cantidad apropiada del ligando de quimioquina (MCP-1 para CCR2 o TECK para CCR9) a una concentración final 5-100 nM, y se registra el incremento de la señal de calcio intracelular (también denominada flujo de calcio). La eficacia de un compuesto como inhibidor de la unión entre la quimioquina y el ligando se puede calcular como CI_{50} (la concentración necesaria para causar una inhibición de la señalización de 50%) o CI_{90} (a una inhibición de 90%).

Se pueden realizar análisis de migración celular in vitro (pero no se limitan a este formato) utilizando la microcámara de 96 pocillos (denominada ChemoTX[®]). El sistema ChemoTM[®] es bien conocido por los expertos en la técnica como un tipo de aparato de migración quimiotáctica/celular. En este análisis, las células que expresan CCR2 (tales como THP-1) o las células que expresan CCR9 (tales como MOLT-4) se incuban primero con un compuesto de interés, tal como un posible antagonista de CCR2 o CCR9, respectivamente, a concentraciones crecientes. Típicamente, se utilizan cincuenta mil células por pocillo, pero la cantidad puede oscilar de 10^3 - 10^6 células por pocillo. El ligando de quimioquina (por ejemplo, ligando MCP-1 de CCR2, típicamente a 0,1 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM); o el ligando TECK de CCR9, típicamente a 50 nM (pero puede oscilar de 5-100 nM)), se coloca en la cámara inferior y se ensambla el aparato de migración. Después se colocan sobre la membrana veinte microlitros de células tratadas con compuesto de ensayo. Se permite que tenga lugar la migración a 37°C durante un período de tiempo, típicamente 1,5 horas para CCR2 o 2,5 horas para CCR9. Al final de la incubación, se cuantifica el número de células que migraron a través de la membrana a la cámara inferior. La eficacia de un compuesto como inhibidor de la migración celular mediada por quimioquinas se calcula como una CI_{50} (la concentración necesaria para reducir la migración celular en 50%) o CI_{90} (para una inhibición de 90%).

Modelos de Eficacia In vivo para las EII humanas

La infiltración de células T al intestino delgado y al colon se ha vinculado a la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales humanas que incluyen enfermedad Celíaca, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se cree que el bloqueo del tráfico de poblaciones relevantes de células T al intestino es un enfoque eficaz para tratar las EII humanas. El CCR9 se expresa en células T dirigidas al intestino en sangre periférica, elevado en pacientes con inflamación del intestino delgado tal como enfermedad de Crohn y enfermedad Celíaca. El ligando TECK de CCR9 se expresa en el intestino delgado. Por tanto se cree que este par de ligando-receptor juega un papel en el desarrollo de las EII mediando la migración de las células T al intestino. Existen varios modelos animales y se pueden utilizar para evaluar compuestos de interés, tales como los antagonistas potenciales de CCR9, en busca de su capacidad para afectar a tal migración de células T y/o afección o enfermedad, lo que permitiría predicciones de la eficacia de los antagonistas en seres humanos.

Modelos Animales con patología similar a la colitis ulcerosa humana

Un modelo murino descrito por Panwala y colaboradores (Panwala, et al., J Immunol., 161(10):5733-44 (1998)) implica la delección genética del gen de resistencia múltiple a fármacos (MDR) murino. Los ratones con MDR desactivado (MDR^{-/-}) son susceptibles al desarrollo de una inflamación intestinal espontánea grave cuando se mantienen en las condiciones de una instalación sin patógenos específica. La inflamación intestinal observada en ratones MDR^{-/-} tiene una patología similar a la de la enfermedad intestinal inflamatoria (EII) humana y se define por la infiltración de células T de tipo Th1 a la lámina propia del intestino grueso.

Otro modelo murino fue descrito por Davidson et al., J. Exp. Med., 184(1):241-51(1986). En este modelo, se suprimió el gen IL-10 murino y los ratones presentaron carencias en la producción de interleuquina 10 (IL-10^{-/-}). Estos ratones desarrollaron una enfermedad intestinal inflamatoria (EII) crónica que predomina en el colon y comparte características histopatológicas con las EII humanas.

Otro modelo murino para las EII ha sido descrito por Powrie et al., Int Immunol., 5(11):1461-71 (1993), en el que un subconjunto de células T CD4⁺ (denominadas CD45RB(high)) de ratones inmunocompetentes se purifican y se transfieren adoptivamente a ratones inmunodeficientes (tales como ratones C.B-17-scid). El animal con la población de células T CD45RBhighCD4⁺ reinstaurada desarrolló una enfermedad debilitadora letal con fuertes productos

infiltrados de células mononucleares en el colon, patológicamente similar a las EII humanas.

Modelos murinos con patología similar a la enfermedad de Crohn humana

5 El modelo TNF ARE(-/-). El papel del TNF en la enfermedad de Crohn en seres humanos se ha demostrado más recientemente por el éxito del tratamiento utilizando anticuerpo anti-TNF alfa por Targan et al., N. Engl. J. Med., 337(15):1029-35 (1997). Los ratones con producción aberrante de TNF-alfa debido a alteración genética en el gen TNF (ARE-/-) desarrollan enfermedades inflamatorias del intestino de tipo enfermedad de Crohn (véase Kontoyiannis et al., Immunity, 10(3):387-98 (1999)).

10 El modelo SAMP/Yit. Éste es un modelo descrito por Kosiewicz et al., J. Clin. Invest., 107(6):695-702 (2001). La cepa de ratón, SAMP/Yit, desarrolla espontáneamente una inflamación crónica localizada en el íleo terminal. La ileitis resultante está caracterizada por infiltración masiva de linfocitos T activados a la lámina propia, y guarda una semejanza notable con la enfermedad de Crohn humana.

15 **Ejemplos de los análisis in vitro**

Reactivos

20 Las células THP-1 y las células MOLT-4 se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (Manassas, VA) y se cultivaron en medio de cultivo de tejidos RPMI con un suplemento de suero de ternera fetal (FCS) al 10% en una incubadora humidificada con CO₂ al 5% a 37°C. Las proteínas quimioquinas humanas recombinantes MCP-1 y TECK se obtuvieron de R&D Systems (Minneapolis, MN). La proteína MCP-1 marcada con I¹²⁵ se obtuvo de Amersham (Piscataway, NJ). Las microcámaras de quimiotaxis ChemoTX[®] se adquirieron de Neuro Probe (Gaithersburg, MD). Los kits de proliferación celular CyQUANT[®] se adquirieron de Molecular Probes (Eugene, Oregon). El colorante indicador de calcio Fluo-4 AM se adquirió de Molecular Devices (Mountain View, CA).

Análisis de migración convencional

30 El análisis de migración convencional se utilizó para determinar la eficacia de los antagonistas potenciales del receptor en el bloqueo de la migración mediado a través de quimioquinas (tales como CCR2 o CCR9). Este análisis se realizó rutinariamente utilizando el sistema de microcámaras ChemoTX[®] con una membrana de policarbonato con un tamaño de poro de 5 µm. Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresaban quimioquinas (tales como células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de una suspensión celular a 1000 RPM en una centrífuga GS-6R Beckman. El sedimento celular se resuspendió en tampón de quimiotaxis (HBSS con BSA al 0,1%) a 10x10⁶ células/mL para el análisis CCR2 (5x10⁶ células/mL para el análisis CCR9). Los compuestos de ensayo a las concentraciones deseadas se prepararon a partir de solución de partida 10 mM mediante diluciones seriadas en tampón de quimiotaxis. Se mezclaron un volumen igual de células y compuestos y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de eso, se transfirieron 20 µL de la mezcla a la membrana porosa de una microcámara de migración, con 29 µL de ligando de quimioquina (proteína quimioquina MCP-1 0,1 nM para el análisis CCR2 o proteína quimioquina TECK 50 nm para el análisis CCR9) colocada en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), durante la cual las células migraron frente al gradiente de quimioquina, el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de encima del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 µL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal de fluorescencia se midió en un lector de placas de fluorescencia Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC). El grado de inhibición se determinó comparando las señales de migración entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Se realizó adicionalmente el cálculo de CI₅₀ mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

50 *Análisis BiRAM*

El escrutinio primario para identificar antagonistas de quimioquina se llevó a cabo utilizando un análisis BiRAM (documento WO 02101350, US2004023286), que detecta los éxitos potenciales por su capacidad para activar la migración celular a concentraciones de quimioquina inhibitoras. Para comenzar tal análisis, se cosecharon células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o células MOLT-4 para el análisis CCR9) mediante centrifugación de la suspensión celular a 1000 RPM en una centrífuga Beckman GS-6R. El sedimento celular se resuspendió en un tampón de quimiotaxis (HBSS/BSA al 0,1%) a 10 x 10⁶ células/mL para el análisis CCR2 (5 x 10⁶ células/mL para el análisis CCR9). Se mezclaron veinticinco microlitros de células con un volumen igual de un compuesto de ensayo diluido a 20 µM en el mismo tampón. Se transfirieron veinte microlitros de la mezcla sobre el filtro en la cámara de quimiotaxis superior, se colocaron 29 µL de la solución de quimioquina que contenía el ligando de quimioquina (quimioquina MCP-1 100 nM y proteína MIP-1α para el análisis CCR2 o quimioquina 500 nm y proteína TECK para el análisis CCR9) en la cámara inferior. Después de una incubación a 37°C (90 minutos para CCR2; 150 minutos para CCR9), el análisis se terminó eliminando las gotas celulares de la

parte de arriba del filtro. Para cuantificar las células migradas a través de la membrana, se añadieron 5 μL de solución 7X CyQUANT[®] a cada pocillo en la cámara inferior, y la señal fluorescente se midió en un lector de fluorescencia en placas Spectrafluor Plus (TECAN, Durham, NC).

- 5 Para la selección de éxitos potenciales, el nivel de activación de la migración se calculó como un índice RAM –la razón entre la señal de un pocillo concreto y la señal media de la placa completa. Los compuestos con un índice RAM de más de 1,5 para el análisis CCR2 (1,8 para el análisis CCR9) se consideraron positivos para RAM, y se seleccionaron para las determinaciones de CI_{50} en análisis funcionales convencionales.

10 Análisis del flujo de calcio

El análisis del flujo de calcio mide un aumento del calcio intracelular posterior a la activación del receptor inducida por el ligando. En el escrutinio de los antagonistas de quimioquinas, éste se utilizó como análisis secundario realizado en un aparato FLIPR[®] (Molecular Devices, Mountain View, CA). Para comenzar un análisis, las células que expresan quimioquinas (tales como las células THP-1 para el análisis CCR2 o las células MOLT-4 para el análisis CCR9) se cosecharon mediante centrifugación de la suspensión celular, y se resuspendieron a $1,5 \times 10^6$ células/mL en HBSS (con suero de ternera fetal al 1%). Las células se marcaron después con un colorante indicador de calcio Fluo-4 AM durante 45 minutos a 37°C con agitación suave. Después de la incubación, las células se sedimentaron, se lavaron una vez con HBSS y se resuspendieron en el mismo tampón a una densidad de $1,6 \times 10^6$ células/mL. Se mezclaron 100 μL de células marcadas con 10 μL de compuesto de ensayo a las concentraciones apropiadas en una placa de análisis. La proteína quimioquina (MCP-1 a una concentración final de 0,1 nM para el análisis CCR2 o TECK a una concentración final de 25 nM para el análisis CCR9) para activar el receptor. El grado de inhibición se determinó comparando las señales de calcio entre las células tratadas y no tratadas con compuesto. Los cálculos de la CI_{50} se realizaron adicionalmente mediante análisis de regresión cuadrática no lineal utilizando Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA).

Análisis de unión al ligando

El análisis de unión al ligando se utilizó para determinar la capacidad de los antagonistas de CCR2 potenciales para bloquear la interacción entre CCR2 y su ligando MCP-1. Las células THP-1 que expresan CCR2 se centrifugaron y se resuspendieron en tampón de análisis (HEPES 20 mM pH 7,1, NaCl 140 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 5 mM, y con albúmina de suero bovino al 0,2%) a una concentración de $2,2 \times 10^5$ células/mL. Los análisis de unión se ajustaron como sigue. En primer lugar, se añadieron 0,09 mL de células (1×10^5 células THP-1/pocillo) a las placas de análisis que contenían los compuestos, proporcionando una concentración final de -2-10 μM de cada compuesto para su escrutinio (o parte de una dosis-respuesta para las determinaciones de la CI_{50} para el compuesto). Después se añadieron 0,09 mL de MCP-1 marcada con ^3H (obtenida de Amersham; Piscataway, NJ) diluida en tampón de análisis a una concentración final -50 pM, produciendo -30.000 cpm por pocillo, las placas se sellaron y se incubaron durante aproximadamente 3 horas a 4°C en una plataforma de sacudimiento. Las reacciones se aspiraron sobre filtros de vidrio GF/B empapados previamente en solución de polietilimina (PEI) al 0,3%, en una cosechadora celular de vacío (Packard Instruments; Meriden, CT). Se añadió líquido de centelleo (50 μL ; Microscint 20, Packard Instruments) a cada pocillo, las placas se sellaron y se midió la radiactividad en un contador de centelleo Top Count (Packard Instruments). Los pocillos de control que contenían sólo diluyente (para los recuentos totales) o MCP-1 en exceso (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para la unión no específica) se utilizaron para calcular el porcentaje de inhibición total para el compuesto. El programa de ordenador Prism de GraphPad, Inc. (San Diego, Ca) se utilizó para calcular los valores de CI_{50} . Los valores de CI_{50} son las concentraciones requeridas para reducir la unión de MCP-1 marcada al receptor en 50%.

Descubrimiento de antagonistas de quimioquinas

50 El descubrimiento de antagonistas de quimioquinas se llevó a cabo en dos etapas: En primer lugar, se utilizó un análisis BiRAM para escrutar una biblioteca de compuestos en un modo de alto rendimiento. El análisis detectó compuestos por su capacidad para ocasionar una señal de migración positiva en condición BiRAM. En segundo lugar, los compuestos BiRAM positivos se sometieron a ensayo para determinar sus valores de CI_{50} utilizando la migración convencional, los análisis de flujo de calcio y los análisis de unión al ligando.

55 Por ejemplo, en un escrutinio de aproximadamente 100.000 compuestos, 2000 pocillos individuales que representan aproximadamente 2% de los compuestos totales mostraron un índice RAM deseado (mayor de 1,5 para CCR2; mayor de 1,8 para CCR29). Estos compuestos se eligieron cuidadosamente y se volvieron a someter a ensayo en pocillos duplicados mediante análisis RAM. Se confirmaron un total de 156 compuestos como BiRAM positivos.

60 Puesto que una señal BiRAM positiva indica solo la presencia de un antagonista del receptor y no cuán fuertemente bloquea las funciones del receptor, se sometieron a ensayo adicionalmente la potencia de los compuestos BiRAM positivos en análisis de migración, flujo de calcio y unión al ligando convencionales. Las determinaciones de la CI_{50} en este subgrupo descubrieron algunos compuestos con una CI_{50} menor de 1 μM y que no inhibieron otros

receptores de quimioquinas examinados a niveles significativos.

Eficacia In Vivo

5 Se lleva a cabo un estudio de 17 días de artritis inducida por colágeno de tipo II para evaluar los efectos de un modificador sobre la hinchazón clínica del tobillo inducida por artritis. La artritis inducida por colágeno en ratas es un modelo experimental de poliartrosis que se ha utilizado ampliamente para los ensayos preclínicos de numerosos agentes antiartróticos (véanse, Trentham et al., J. Exp. Med., 146(3):857-868 (1977), Bendele et al., Toxicologic Pathol., 27:134-142 (1999), Bendele et al., Arthritis Rheum., 42:498-506 (1999)). Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiables de inflamación poliarticular fuerte, fácilmente medible, acusada destrucción de cartilago en asociación con formación de pannus y resorción ósea y proliferación de hueso periosteal de suave a moderada.

15 Se anestesian ratas Lewis hembra (aproximadamente 0,2 kilogramos) con isoflurano y se les inyecta Coadyuvante Incompleto de Freund conteniendo 2 mg/mL de colágeno bovino de tipo II en la base de la cola y dos sitios en el dorso los días 0 y 6 de este estudio de 17 días. El modificador del ensayo se dosifica diariamente mediante inyección subcutánea del día 9 al día 17 a una dosis de 100 mg/kg y un volumen de 1 mL/kg en el siguiente vehículo (Cremaphore EL al 24,5%, aceite corriente al 24,5%, alcohol bencílico al 1% y agua destilada al 50%). Se toman diariamente medidas con el calibre del diámetro de la articulación del tobillo, y la reducción de la hinchazón de la articulación se toma como una medida de la eficacia.

20 Los ratones con MDR1a desactivado, que carecen del gen de la glicoproteína P, desarrollan espontáneamente colitis en condiciones libres de patógenos específicas. La patología en estos animales ha sido caracterizada como inflamación mediada por células T de tipo Th1 similar a la colitis ulcerosa en seres humanos. La enfermedad comienza a desarrollarse normalmente en torno a 8-10 semanas del nacimiento. No obstante las edades a las que emerge la enfermedad y el nivel de penetrancia final con frecuencia varían considerablemente entre las diferentes instalaciones animales.

25 En un estudio utilizando ratones con MDR1a desactivado, se evalúa un antagonista de CCR9 mediante la administración profiláctica en busca de su capacidad para retrasar el comienzo de la enfermedad. Ratones hembra (n=34) son medicados con 50 mg/kg dos veces al día de inyecciones subcutáneas durante 14 semanas consecutivas partiendo de una edad de 10 semanas. El estudio se evalúa en busca de la retardación del crecimiento asociado con la EII.

Evaluación de un modificador de ensayo en un modelo de rata de inflamación peritoneal inducida por tioglicolato

35 Se lleva a cabo un estudio de 2 días de inflamación inducida por tioglicolato para evaluar los efectos de los modificadores de ensayo. Los rasgos distintivos de este modelo son el comienzo y progreso fiable de un producto infiltrado celular inflamatorio fuerte, fácilmente medible. Para la inducción de peritonitis inflamatoria en ratas Lewis, se inyecta intraperitonealmente (i.p.) Tioglicolato Brewer (1,0 mL, solución al 4% en agua destilada). Antes de esta inyección, el grupo de tratamiento recibió modificador de ensayo o vehículo y el grupo de control recibió el mismo volumen de PBS en forma de una inyección i.p.. Al cabo de 2 días, se realizó un lavado peritoneal con PBS enfriado con hielo que contenía EDTA 1 mM. Las células recuperadas se contaron con un contador celular (Coulter Counter; Coulter Pharmaceutical, Palo Alto, CA) y los monocitos/macrófagos se identificaron mediante citometría de flujo utilizando propiedades de dispersión de la luz.

Evaluación de un modificador de ensayo en un modelo de ratón de infección bacteriana

40 Se lleva a cabo un estudio de 1 día de infección por *Streptococcus pneumoniae* para evaluar los efectos del modificador de ensayo. El modelo mide la infección y la propagación bacteriana y en un animal después de la infección pulmonar con cultivos bacterianos vivos, medida mediante el producto infiltrado celular inflamatorio, y la evaluación de la carga bacteriana. A ratones C57/B6 se les inocula intranasalmente una DL50 de 400 CFU el día 0. Los grupos se tratan con modificador de ensayo o vehículo de control 1 día antes de la inoculación bacteriana y dos veces al día a lo largo del estudio. La carga bacteriana se mide a las 24 horas cultivando en placa diluciones seriadas de tejido pulmonar homogeneizado en placas de agar y contando las colonias.

Agentes farmacológicos que se van a utilizar junto con compuestos CCR2

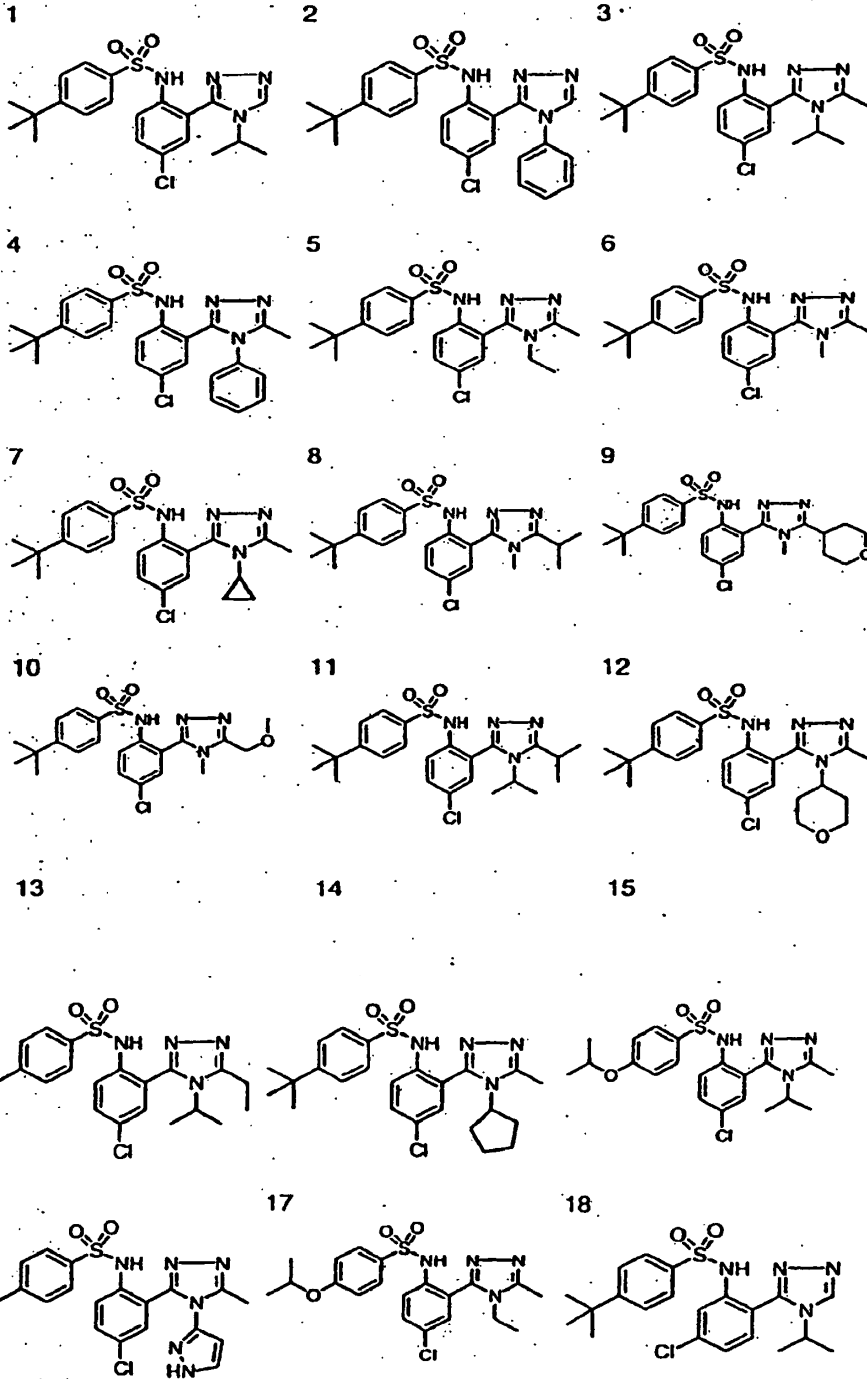
60 Los agentes farmacológicos que se pueden utilizar junto con los antagonistas de CCR2 de la presente invención incluyen los utilizados en los tratamientos de la aterosclerosis, la reestenosis, la esclerosis múltiple, la fibrosis pulmonar, la enfermedad intestinal inflamatoria, la artritis reumatoide, la enfermedad de injerto contra anfitrión, la fibrosis renal, la psoriasis, el rechazo de trasplantes, la obesidad, la diabetes, la hipercolesterolemia y el cáncer.

En las tablas de más abajo, se proporcionan las estructuras y la actividad para los compuestos representativos

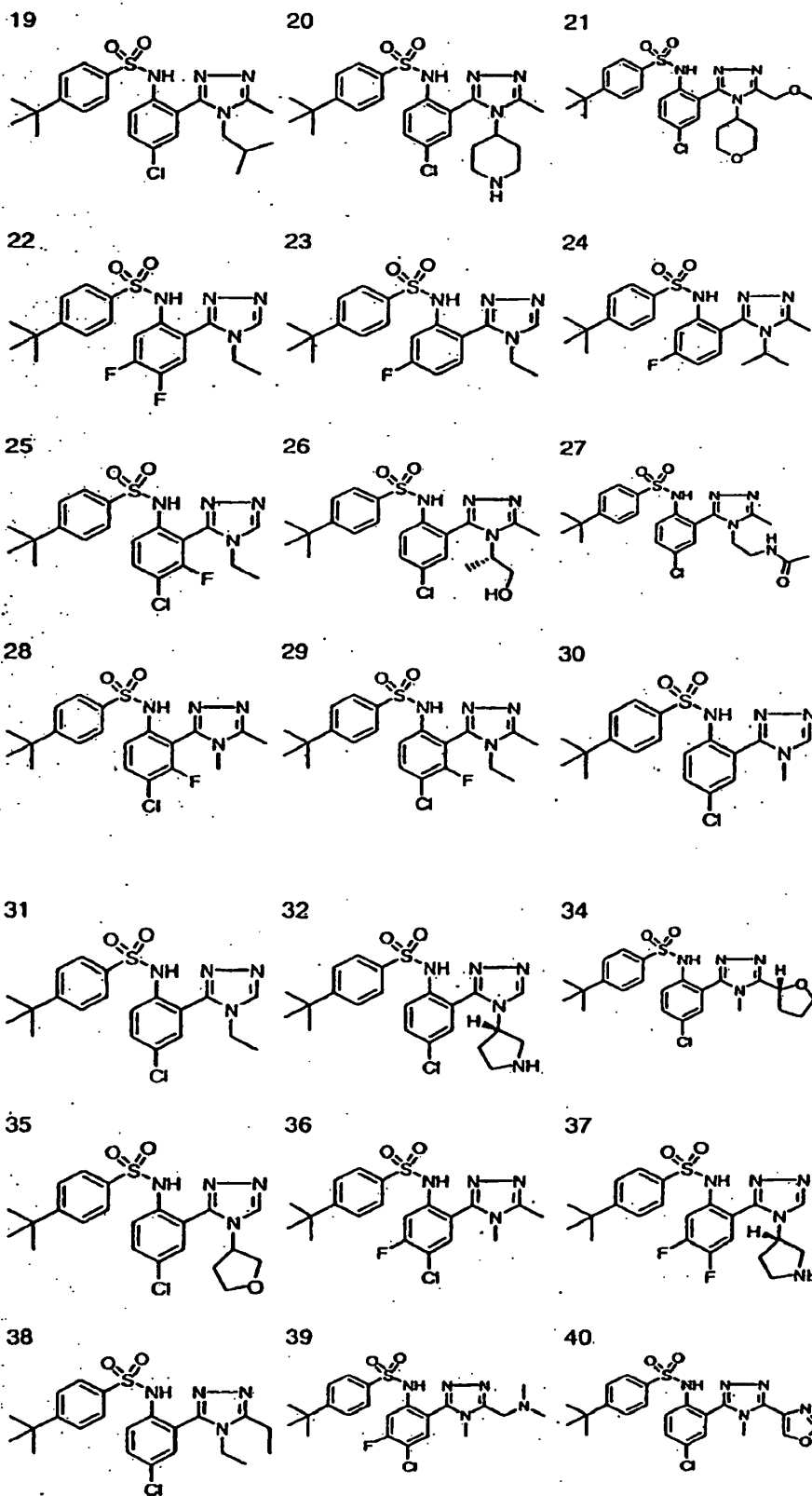
descritos en la presente memoria. La actividad se proporciona a continuación para cualquiera o ambos del análisis de quimiotaxis y/o los análisis de movilización de calcio, descritos antes.

Tabla 3: Compuestos con actividad CCR9 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con $Cl_{50} < 1.000$ nm.

5

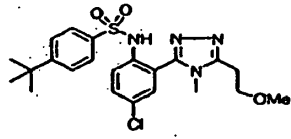


10

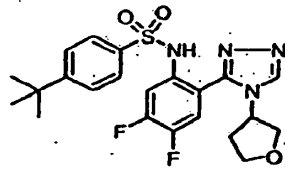


5

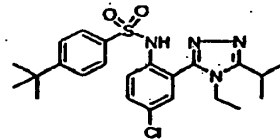
41



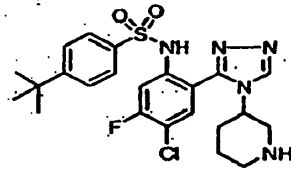
42



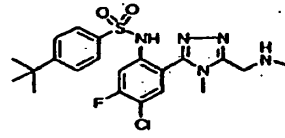
43



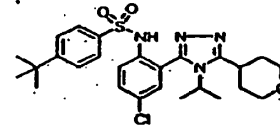
44



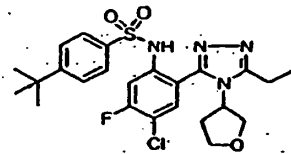
45



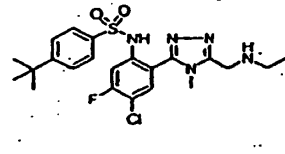
46



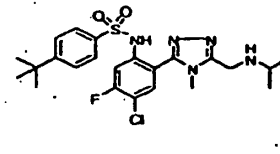
47



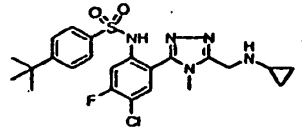
48



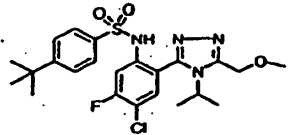
49



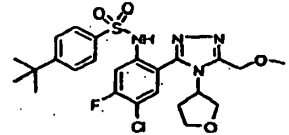
50



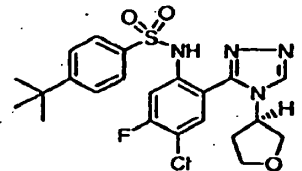
51



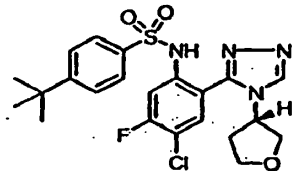
52



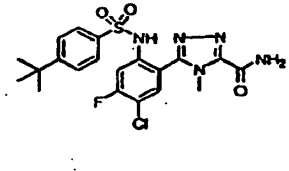
53



54

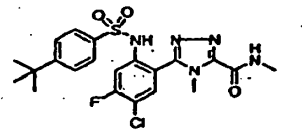


55

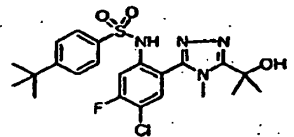


5

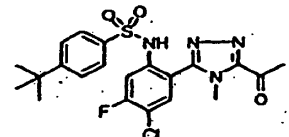
56



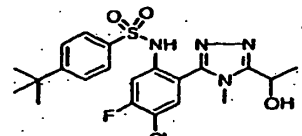
57



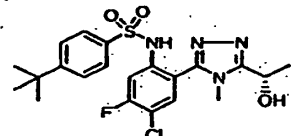
58



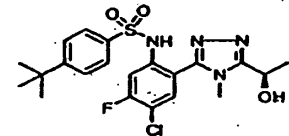
59



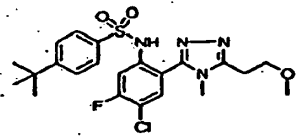
60



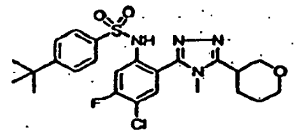
61



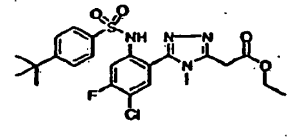
62



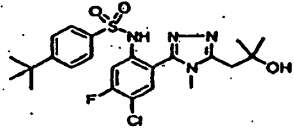
63



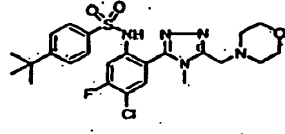
64



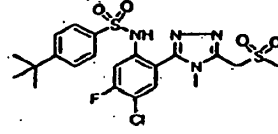
65



66



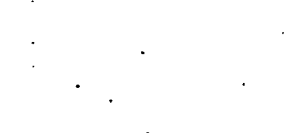
67



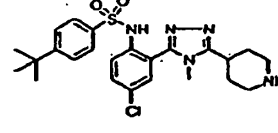
68



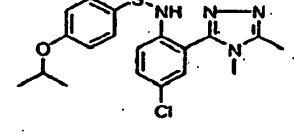
69



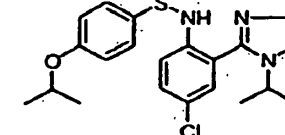
70



71



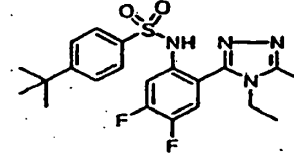
72



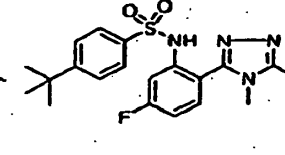
73



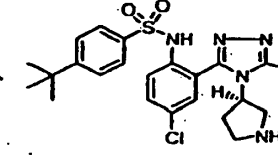
74



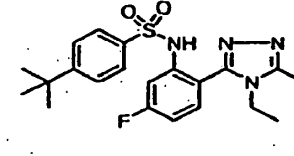
75



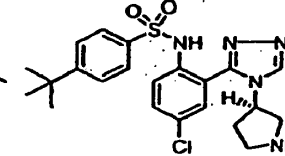
76



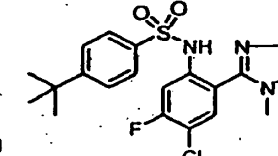
77



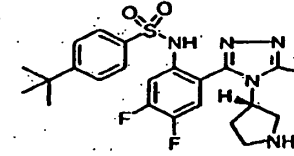
78



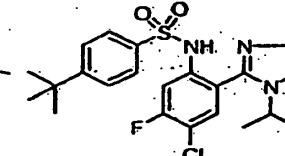
79



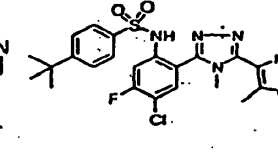
80



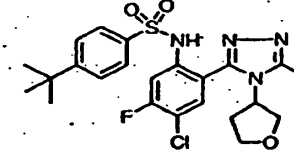
81



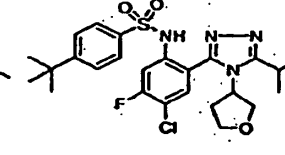
82



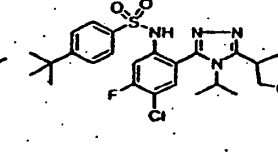
83



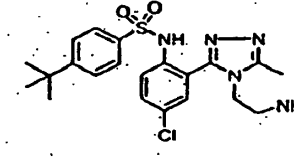
84



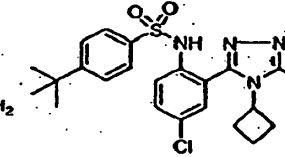
85



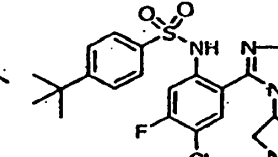
83



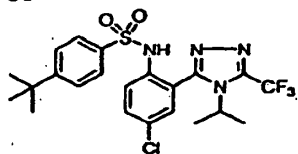
84



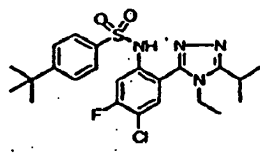
85



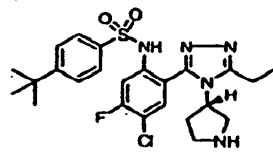
86



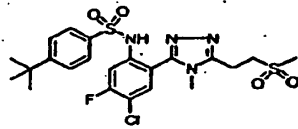
87



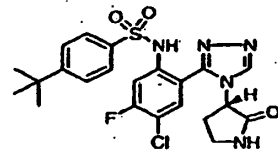
88



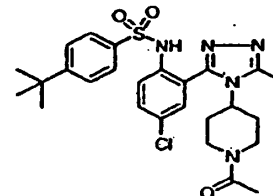
89



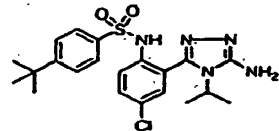
90



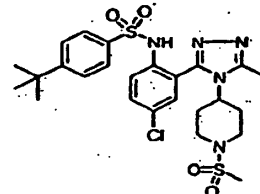
91



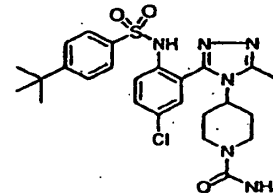
92



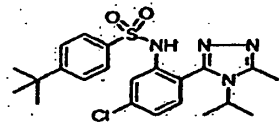
93



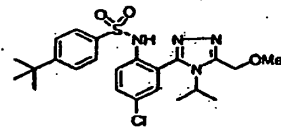
94



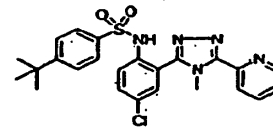
95



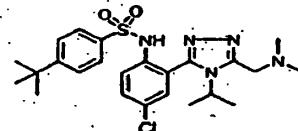
96



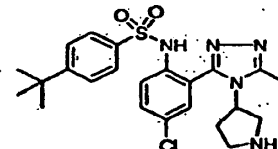
97



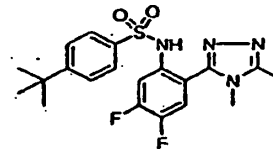
98



99

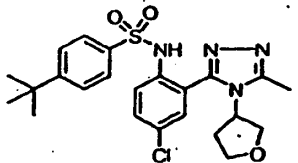


100

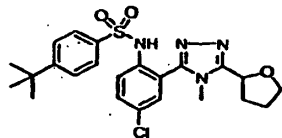


5

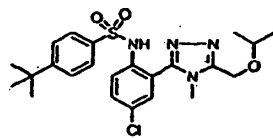
101



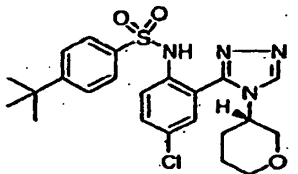
102



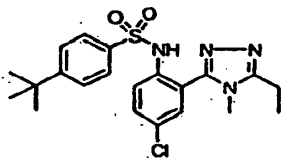
103



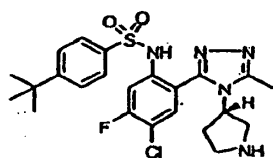
104



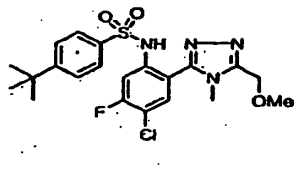
105



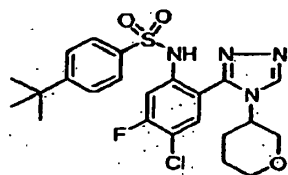
106



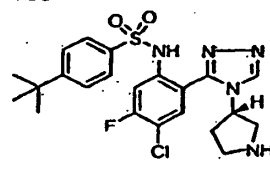
107



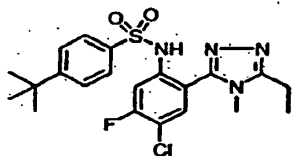
108



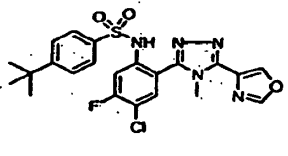
109



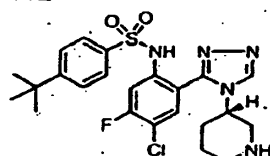
110



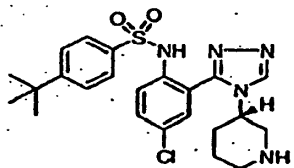
111



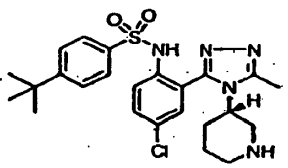
112



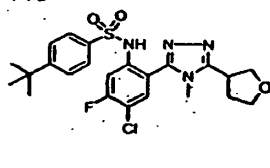
113



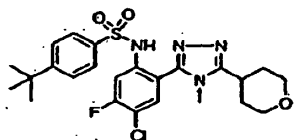
114



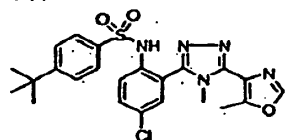
115



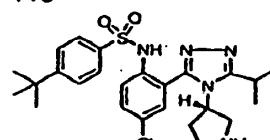
116



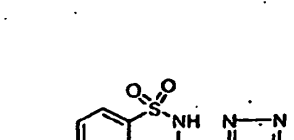
117



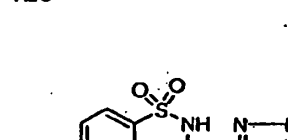
118



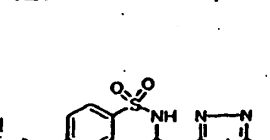
119



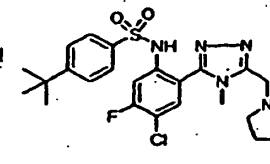
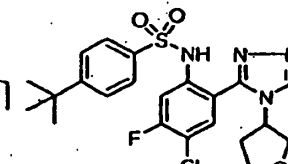
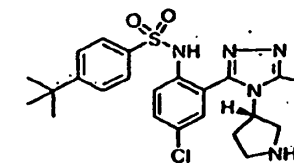
120



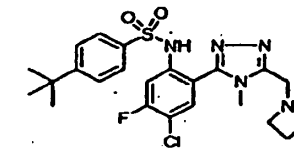
121



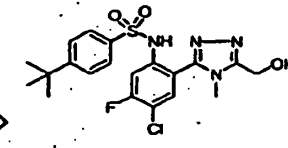
5



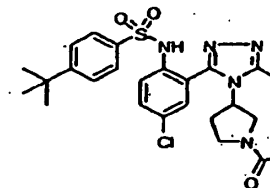
122



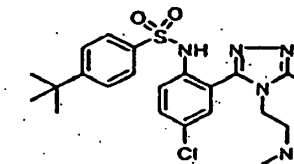
123



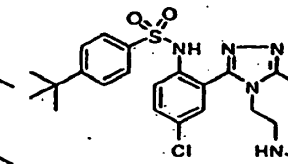
124



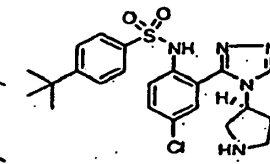
125



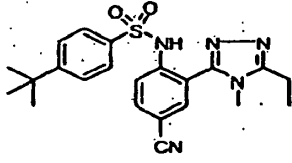
126



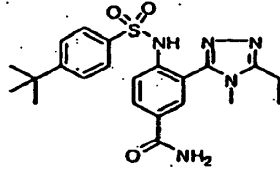
127



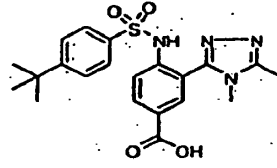
128



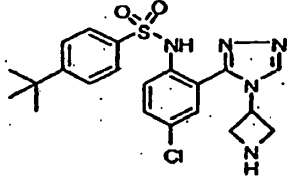
129



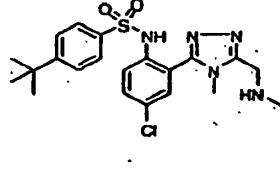
130



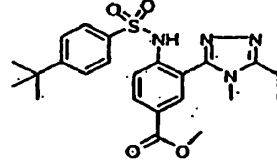
131



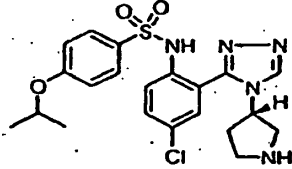
132



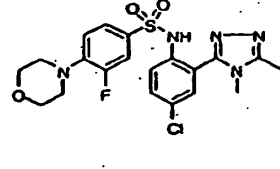
133



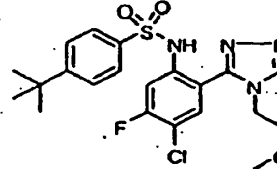
134



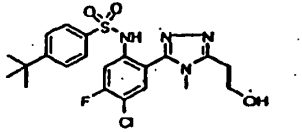
135



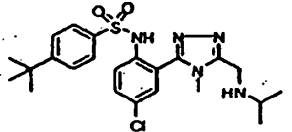
136



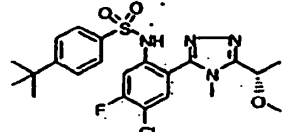
137



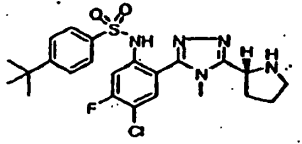
138



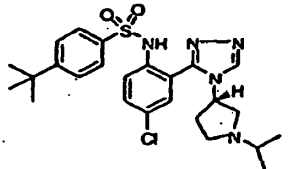
139



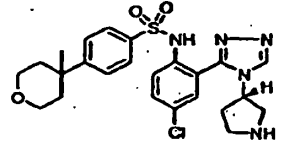
140



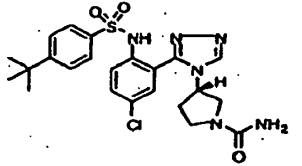
141



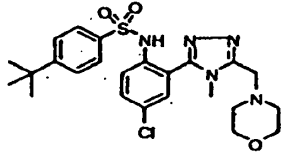
142



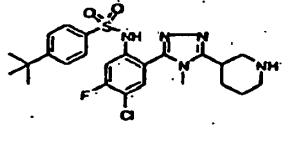
143



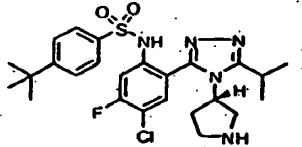
144



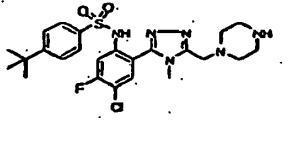
145



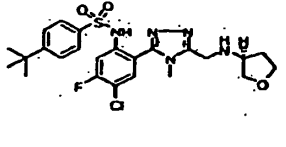
146



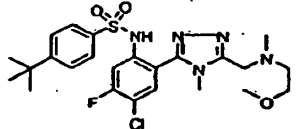
147



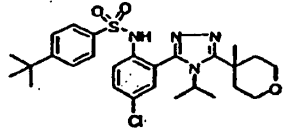
148



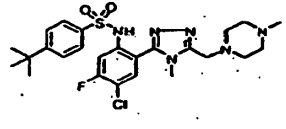
149

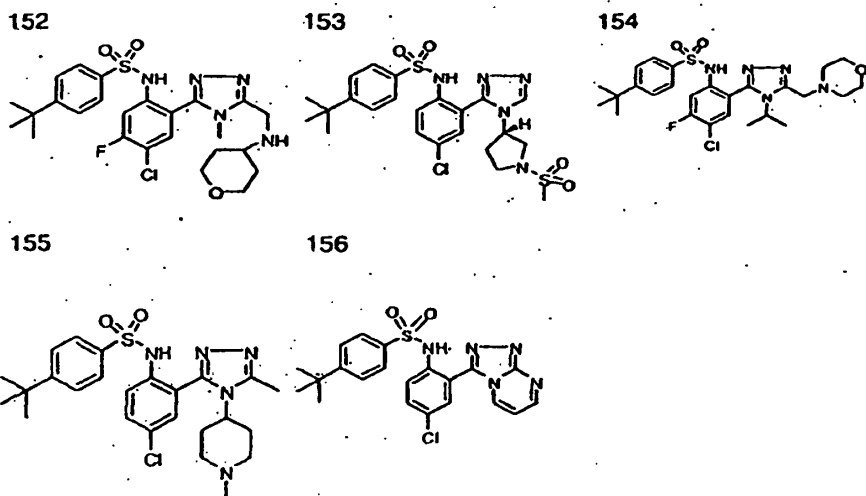


150

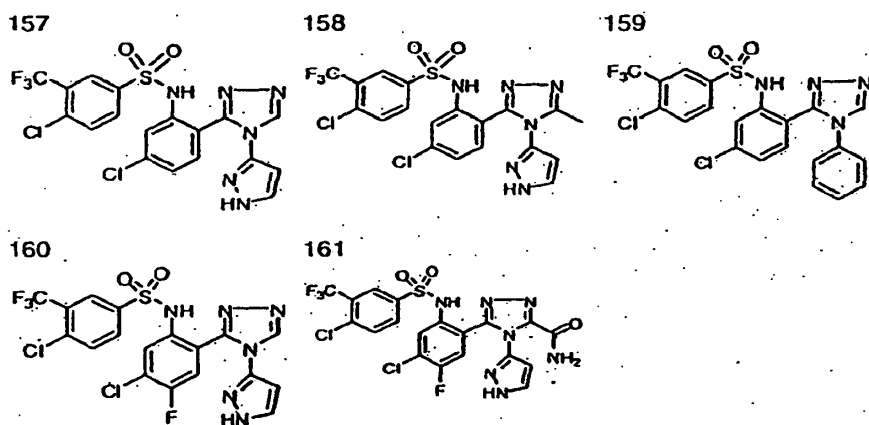


151





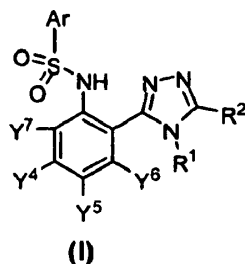
5 **Tabla 4: Compuestos con actividad CCR22 en uno de los análisis de quimiotaxis, unión o movilización de calcio, con $CI_{50} < 1.000$ nm.**



10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales:



5

donde

Ar se selecciona del grupo que consiste en arilo C6-C10 sustituido o no sustituido y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

10 Y^4 , Y^5 , Y^6 , e Y^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R¹⁵, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -OR¹⁵, -OC(O)R¹⁵, -OC(O)NR¹⁵R¹⁶, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, -NO₂, -NR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -NR¹⁵C(O)OR¹⁶, -NR¹⁵S(O)₂R¹⁶, -NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

15 R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

20 R^{15} y R^{16} , R^{16} y R^{17} o R^{15} y R^{17} pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

25 R^1 se selecciona del grupo que consiste en -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)R⁷, -CO₂R⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -OR⁷, -OC(O)R⁷, -OC(O)NR⁷R⁸, -SR⁷, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁸, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R⁸, -NR⁷C(O)OR⁸, -NR⁷S(O)₂R⁸, -NR⁷C(O)NR⁸R⁹, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

35 R^7 , R^8 , y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;

40 R^7 y R^8 , R^8 y R^9 o R^7 y R^9 pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido; y

donde R^1 y R^2 pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido;

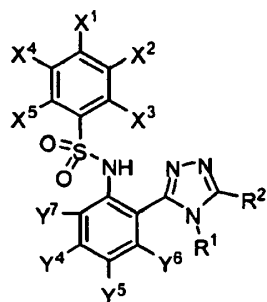
45 donde los sustituyentes para alquilo sustituido, para alqueno sustituido, y para alquino sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, arilo C6-C10 no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido; y

50 los sustituyentes para arilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido se seleccionan entre halógeno, -CN, -CO₂R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', oxo (=O o -O'), -OR', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO₂, -NR'C(O)R'', -NR''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO₂R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)₂R'', -NR''S(O)NR'R'', -NR''S(O)₂NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR'', -SiR'R''R''', -N₃, alquilo C1-C8 no sustituido, alqueno C2-C8 no sustituido, alquino C2-C8 no sustituido, arilo C6-C10 no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros no sustituido;

55 donde R', R'' y R''' se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido, alqueno C2-C8 no sustituido, alquino C2-C8 no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilalquilo no sustituido y ariloxialquilo no sustituido,

donde alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido puede ser lineal, cíclico, o ramificado o una de sus combinaciones.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales, de fórmula (II):



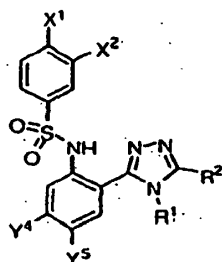
(II)

donde

- 5 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , y X^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C6 sustituido o no sustituido, -CN, -NO₂, -C(O)R¹⁸, -CO₂R¹⁸, -C(O)NR¹⁸R¹⁹, -OR¹⁸, -OC(O)R¹⁹, -OC(O)NR¹⁸R¹⁹, -NO₂, -NR¹⁸C(O)R¹⁹, -NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸CO₂R¹⁹, -NR¹⁸S(O)₂R¹⁹, -SR¹⁸, -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂NR¹⁸R¹⁹, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 10 R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, alqueno C2-C8 sustituido o no sustituido, alquino C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- 15 R¹⁸ y R¹⁹, R¹⁹ y R²⁰ o R¹⁸ y R²⁰ pueden, junto con los átomos a los que están anclados, formar un anillo de 5, 6, o 7 miembros sustituido o no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales, donde
- 20 X^1 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- Y⁷ es hidrógeno;
- Y⁴, Y⁵, e Y⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -CN, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶;
- 25 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y
- R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, un heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

- 30 4. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales, de fórmula (III):



(III)

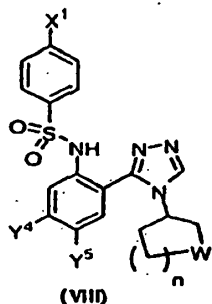
donde al menos uno de X^1 y X^2 es distinto de hidrógeno y al menos uno de Y^4 e Y^5 es distinto de hidrógeno.

- 35 5. El compuesto de la reivindicación 4, o una de sus sales, de fórmula (III): donde X^2 es hidrógeno o halógeno; Y^4 es hidrógeno, halógeno o -CN; y X^1 e Y^5 son distintos de hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 5, o una de sus sales, donde
- X^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido; -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, y heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
- 40 Y^5 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CO₂R¹⁵, y -C(O)NR¹⁵R¹⁶;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido; y R² es hidrógeno.

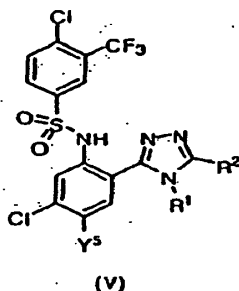
- 5 7. El compuesto de la reivindicación 6, o una de sus sales, de fórmula (VIII)



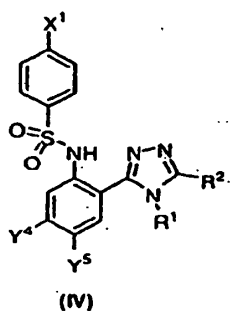
donde W es NH u O; y n es 0, 1, o 2.

- 10 8. El compuesto de la reivindicación 4, o una de sus sales, donde
 X¹ es halógeno;
 X² es halógeno o -CF₃;
 Y⁴ es halógeno;
 Y⁵ es hidrógeno o halógeno;
 R¹ es arilo o heteroarilo; y
 15 R² es hidrógeno o alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 8, o una de sus sales, de fórmula (V):



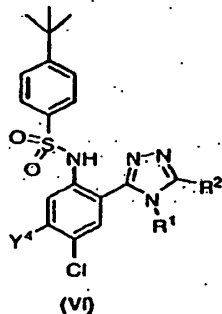
10. El compuesto de la reivindicación 2, o una de sus sales, de fórmula (IV):



- 20 donde Y⁴ es hidrógeno o flúor; y X¹ e Y⁵ son distintos de hidrógeno.

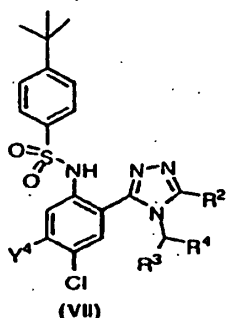
11. El compuesto de la reivindicación 10, o una de sus sales, donde
 X¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, -OR¹⁸, -NR¹⁸R¹⁹, y heterociclilo
 25 de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido;
 Y⁵ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -CO₂R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a 10 miembros
 sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no
 sustituido; y
 30 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C1-C8 sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3 a
 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo C6-C10 sustituido o no sustituido, y heteroarilo de 5 a 10 miembros
 sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, o una de sus sales, de fórmula (VI):



donde Y⁴ es hidrógeno o halógeno.

5 13. El compuesto de la reivindicación 12, o una de sus sales, de fórmula (VII):



donde

Y⁴ es hidrógeno o halógeno; y

10 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C1-C8 no sustituido o sustituido, o R³ y R⁴ junto con el carbono que sustituyen forman un anillo carbocíclico de 3 a 10 miembros, heterocíclico de 4 a 10 miembros, heteroarílico de 5 a 10 miembros o un anillo arílico de 6 a 10 miembros.

14. El compuesto de la reivindicación 13, o una de sus sales, donde R² es hidrógeno.

15 15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

- 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-diisopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopentil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 25 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4'-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piridin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 35 N-(2-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)etil)acetamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-hidroxiopropan-2-il)-S-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 40 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahydrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;

- 4-terc-butil-N-(1,5-difluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dietil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 5 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida.
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 15 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metil-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 20 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 N-4-cloro-2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzenosulfonamida;
 2-(5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetato de etilo;
 5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 5-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-cloro-4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 25 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 30 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibenzenosulfonamida;
 35 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((ciclopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((etilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida; 4-terc-
 40 butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 45 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(metilsulfonilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(oxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 50 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-hidroxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 55 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxipropan)-2-il)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(hidroximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 60 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(metoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 N-(2-(5-(azetidina-1-ilmetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzenosulfonamida;
 N-(2-(5-acetil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbenzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4,5-difluoro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)benzenosulfonamida;

- (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)bencenosulfonamida;
 5 4-terc-butil-N-(2-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 10 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(5-metiloxazol-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 N-(4-cloro-2-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-isopropoxibencenosulfonamida;
 15 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-etil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-oxopirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-isopropil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(4-metil-tetrahidro-2H-piran-4-il)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-ciclobutil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 20 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-etil-5-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-fluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(2-(metilsulfonil)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 25 N-(2-(4-(2-aminoetil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(azetidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-5-fluorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4,5-difluorofenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(metoximetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 30 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(piridin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(tetrahidrofuran-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((dimetilamino)metil)-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-(isopropoximetil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(metil-4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 35 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)piperidin-1-carboxamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-metil-4-(2-(metilamino)etil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 40 4-terc-butil-N-(5-cloro-2-(4-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1-acetilpirrolidin-3-il)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 N-(2-(5-amino-4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(tetrahidrofuran-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 45 4-terc-butil-N-(4-ciano-2-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida;
 ácido 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoico;
 N-(2-(4-(azetidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-((metilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 50 4-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-3-(5-etil-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)benzoato de metilo;
 N-(4-cloro-2-(4,5-dimetil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-fluoro-4-morfolinobencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(2-metoxietil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(2-hidroxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(5-((isopropilamino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 55 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(1-metoxietil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (R)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-3-(3-(2-(4-terc-butilfenilsulfonamido)-5-clorofenil)-4H-1,2,4-triazol-4-il)pirrolidino-1-carboxamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-metil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 60 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-(piperazin-1-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidrofuran-3-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(5-(((2-metoxietil)(metil)amino)metil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-

- il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-isopropil-5-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((-4-metilpiperazin-1-y))metil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 5 il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil)bencenosulfonamida:
 (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 4-terc-butil-N-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-isopropil-5-(morfolinometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-clorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 10 4-cloro-N-(5-cloro-2-(5-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-(5-cloro-2-(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 N-(2-(4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-cloro-4-fluorofenil)-4-cloro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 5-(4-cloro-2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)-5-fluorofenil)-4-(1H-pirazol-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
 carboxamida; y
 15 N-(2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)-4-clorofenil)-4-terc-butilbencenosulfonamida.
16. El compuesto de la reivindicación 15, que es (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil)bencenosulfonamida o una de sus sales.
- 20 17. El compuesto de la reivindicación 15, que es (S)-4-terc-butil-N-(4-cloro-2-(4-(pirrolidin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil)bencenosulfonamida.
18. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación
 1.
- 25 19. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una de sus sales, o una
 composición como se ha definido en la reivindicación 18, para su uso en un método de tratamiento de una afección
 o enfermedad mediada por CCR2 o una afección o enfermedad mediada por CCR9.
- 30 20. Un compuesto o la composición de acuerdo con la reivindicación 19, donde el método de tratamiento comprende
 la administración oral, parenteral, rectal, transdérmica, sublingual, nasal o tópica.
21. El compuesto o la composición de la reivindicación 19, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo
 que consiste en aterosclerosis, reestenosis, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, fibrosis renal,
 35 artritis reumatoide, obesidad, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática,
 síndrome de neumonía idiopática, fibrosis pulmonar, rechace de trasplantes, enfermedad de injerto contra anfitrión,
 cáncer, dolor neuropático, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.
22. Un compuesto o la composición de acuerdo con la reivindicación 19, donde el compuesto o la composición es
 40 para su administración con un agente anti-inflamatorio o analgésico.